

НАЦИОНАЛНИ ВОДИЧ ДОБРЕ КЛИНИЧКЕ ПРАКСЕ ЗА ЛЕЧЕЊЕ КАРЦИНОМА ЈАЈНИКА

Радна група:

Руководилац: Владимир Пажин, ГАК „Народни фронт“

Чланови: Душан Станојевић; ГАК „Народни фронт“

Весна Кесић; ИГА КЦС

Љиљана Стаматовић; Институт за онкологију и радиологију Србије

Зорица Станојевић; КЦ Ниш

Срђан Ђурђевић; КЦ Војводине

Аљоша Мандић; ИОР Сремска Каменица

Мирјана Велимировић; ДЗ Савски Венац

Драган Миљуш; ИЗЈЗС „Др Милан Јовановић Батут“

Сарадници: Сузана Васовић

Весна Плешинац-Карапанџић

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 кога у свету, годишње у просеку умре 140.000 припадница женског пола. Процењује се да ће се до 2030. године број оболелих и умрлих жена 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 умногоме од осталих земаља у развоју. Од карцинома јајника у просеку годишње у Србији оболи 820 и умре 420 жена [1,2]. Међу женама у Србији, рак јајника шеста су 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 је старија од 40 година живота [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).

Највише учесталости рак јајника евидентира у Европи и Северној Америци, а најниже у Африци [1]. Највише стандардизоване стопе инциденције рака јајника евидентиране су у Латвији (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, највише стопе смртности од рака јајника иамле су жене у Латвији (7,9/100.000), Литванији (7,8/100.000) и Ирској (7,2/100.000), а најнижу 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 малигних тумора у Србији заснованом на годинама живота коригованим за неспособност (*DALY-Disability adjusted life years*) са 10.608 *DALY*-ја, рак јајника се у 2008. години налазио на петом (4,8%) месту [1]. Од свих малигних тумора код жена у свету, са 3.643.671 *DALY*-ја, оптерећење раком јајника било је на шестом (4,3%) месту.

Број жена са карциномом јајника које преживе пет или више година је од краја прошлог века 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 откривају се у раној фази. Преживљавање је боље код жена млађих од 65 година него код старијих и знатно варира у зависности од морфолошког типа рака јајника, општег здравственог стања оболелеле особе и стадијума раширености малигне болести у време постављања дијагнозе [6,7].

Епидемиолошке студије показале су да жене које су прву трудноћу и порођај имале пре 25 године живота, које су употребљавале контрацептиве, и/или су дојиле, имале су 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 живора, 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 (5%) случајевима рани почетак болести [9,11]. уочен је у породицама у којима су дијагностиковани наследни неполипозни колоректални рак (*HNPCC-Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer*).

Код жена у високом ризику услед *BRCA1* или *BRCA2* мутације, офоректомија може смањити ризик од рака јајника и јајовода, међутим, постоји резидуални ризик за настанак примарног перитонеалног рака. У овим случајевима препоручује се салпинго-офоректомија [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]. За сада 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 полакиурија 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) *CA-125*. Прелиминарни резултати указују да је мултимодални скрининг са ултразвуком и тумор маркером *CA-125*, ефикаснији од ултразвука у раном откривању рака јајника [20]. Међутим, слично истраживање у Сједињеним америчким државама, које је процењивало овај скрининг коришћењем трансвагиналне ултрасонографије и тумор маркера *CA-125*, није пружио уверљиве доказе да је скрининг повећао откривање рака у раној фази [21]. Још једна недавна студија која је поредила коришћење само тумор маркера *CA-125*, насупрот ултразвуку са и без *CA-125*, није допринела повећању раног откривања рака јајника у односу на коришћење само ултразвука [22].

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

Користећи узраст и дуготрајне промене вредности тумор маркера CA-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 рандомизираних контролираних студија [25], показали да нема довољно доказа који подржавају овакав приступ скринингу код жена са ниским ризиком за рак јајника. Неки сматрају да ROCA алгоритам може бити користан за процену високог ризика од карцинома јајника, нпр. , код жена са *BRCA* мутацијама.

2. ПАТОХИСТОЛОШКА КЛАСИФИКАЦИЈА КАРЦИНОМА ЈАЈНИКА

Познавање ембриологија и микроскопске анатомије јајника представљају фундаменталну основу за разумевање различитих хистопатолошких типова тумора порекла јајника. Ови тумор 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 се може 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 основа хистолошка класификација тумора јајника порекла епитела, епителијални тумори, представља поделу на: (Табела 1).(3).

1. Серозне
2. Муцинозне, ендцервикалне-сличне и интестинални тип
3. Ендометроидне
4. Clear cell тумори
5. Транзиторни ћелијски тумори
6. Сквамозни тумори
7. Мешани епителни тумори (специфични типови)
8. Недиферентовани карциноми

Табела 1. СЗО хистолошка класификација епителијалног тумора јајника

Тип	Бенигни	Тумор ниског малигног потенцијала, енг. „Borderline“ тумори	Maligni
СЕРОЗНИ	-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
МУЦИНОЗНИ ТУМОРИ ЕНДОЦЕРВИКАЛНО СЛИЧНИ И ИНТЕСТИНАЛНИ ТИП	- Цистаденома - Аденофиброма и цистаденофиброма	-Цистични тумор - Аденофиброма и цистаденофиброма	- Аденокарцином и цистаденокарцином - Аденокарцинофиброма и цистаденокарцинофиброма

ЕНДОМЕТРОИДНИ	<ul style="list-style-type: none"> - Цистаденома - Цистаденома са сквамозном диференцијацијом - Аденофиброма и цистаденофиброма - Аденофиброма и цистаденофиброма са сквамозном диференцијацијом 	<ul style="list-style-type: none"> -Цистични тумор -Цистични тумор са сквамозном диференцијацијом - Аденофиброма и цистаденофиброма - Аденофиброма и цистаденофиброма са сквамозном диференцијацијом 	<ul style="list-style-type: none"> - Аденокарцином и цистаденокарцином - Аденокарцином и цистаденокарцином са сквамозном диференцијацијом - Аденокарцинофиброма и цистаденокарцинофиброма - Аденокарцинофиброма и цистаденокарцинофиброма са сквамозном диференцијацијом <p><u>Епително-стромални и стромални:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Аденосаркома, хомологни и хетерологни - Карциносарком, хомологни и хетерологни - Стромални сарком

„CLEAR CELL“	- Цистаденома - Аденофиброма и цистаденофиброма	-Цистични тумор - Аденофиброма и цистаденофиброма	- Аденокарцином - Аденокарцинофиброма и цистаденокарцинофиброма
ТУМОР ТРАНЗИТОРНИХ ЋЕЛИЈА	Brenner тумор Brenner тумор „borderline“ малигнитета Малигни Brenner тумор Карцином транзиторних ћелија (нон- Brenner тип)		
СКАВАМОЗНИ ТУМОР			
МЕШАНИ ЕПИТЕЛИЈАЛНИ ТУМОРИ (СПЕЦИФИЧНИ ТИПОВИ)	Бенигни Ниског малигног потенцијала Малигни		
НЕДИФЕРЕТОВАНИ КАРЦИНОМИ			

„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 је 1971. туморе ниског малигног потенцијала , дефинисао као посебну категорију (5). Мешани епителијални тумори према СЗО се сматрају они у којима једна или више компоненти у односу на преобладајћу обухватју 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, а муцинозном око 3% , ендометроидном 10%, око 5% „Clear cell“ (7).

Серозни карцином се преобладајуће 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 оно се данас дели на пет основних подтипова (8-11):

- „High-grade“ серозни карцином порекла где се верује да води порекло из дисталног епитела јајовода
- Муцинозни карцином-прекурзор још непознат
- „Low-grade“ серозни карцином
- Ендометроидни
- „Clear cell“

Ендометроидни и „Clear cell“ су повезани са ендометриозом, 23-42%.

На основу ове поделе у око 96% карцинома јајника може се дијагностиковати један од ових 5 подтипова (12):

- „High-grade“ – 71%
- Муцинозни карцином- 3,2%
- „Low-grade“ серозни карцином- 4,1%
- Ендометроидни- 8,3%
- „Clear cell“- 9,5%

Једна од најзначајнијих напредака у разумевању оваријалног карцинома у последњих 10 година је препознавање два одвојена ентитета оболења, „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. Детаљне 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“ су подељени у четири групе:

- „Granulosa-stromal“ туморске ћелије
- Sertolistromalne туморске ћелије
- „Sex cord-стромални тумори мешани или неклассификовани ћелијски тип
- Стероидни тумори

Тренутна класификација, класификује нову категорију, „sex cord-стромални тумори мешани или неклассификовани ћелијски тип“ који обједињује три категорије; „sex cord tumor са ануларним тубулима, гинандробластома и неклассификовани „sex cord-стромални tumor који је кориштен у другој СЗО класификацији (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

- a) Типични
- b) Лутеинизирајући (делимично лутеинизирајуче теке ћелије тумора)
- c) 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) НЕ класификовани (фибротекома)

2. Sertoli-stromal тумори

A. Sertoli-Leydig тумори (андробластома)

1) Добро диферентован

2) Средње диферентован- варијанта са хетерологним елементима

3) Лоше диферентован (саркоматоид) - варијанта са хетерологним елементима

4) Retiform- варијанта са хетерологним елементима

B. Sertoli тумори

C. Stromal-Leydig тумори

3. „Sex cord-stromal,, тумори мешовитог или не класификованог ћелијског типа

A. „Sex cord“ тумори са ануалрним тубулима

B. Гинандробластома

C. „Sex cord-stromal tumor“, не класификовани

4. Steroid cell tumors

A. Stromal luteoma

1) *Leydig тумори*

a) Hilus тумори

b) Leydig тумори, не –хиларни тип

c) Leydig тумор, који није другачије спецификован

2) *Steroid cell tumor*, који није другачије спецификован

A. Добро диферентован

B. Малигни

Јувенилни тип „Granulosa cell“ тумора чине око 5% „Granulosa cell“. Чешће се јавља у деце и адолесцената, око 85% пре пубертета, а у око 97% пацијенткиња пре 30 година живота . Адултни тип се сматра 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 јавља у око 1/3 често колико „Granulosa cell“ тумори и средње време јављања је негде око 53 године живота и често продукују естроген док су малигни текови веома ретки. Фиброми су ретки и јављају се често у касним четрдесетим веома ретко пре 30 година живота (16). Sertoli-stromal тумори су веома ретки, а средња животна доб кад се јављају је око 30 година, углавном унилатерални, стадијум I. Sertoli-Leydig тумори такође ретки, и већина пацијенткиња је млађа од 30 година живота, често унилатерални.

Тумори порекла герминативне ћелије

Тумори порекла герминативне ћелије предпоставља се да воде порекло из примордијалне герминативне ћелије. Чине око ¼ свих тумора јајаника ,али само 3-7% малигнух тумора јајника. Више од половине оваријалних неоплазми код деце и адолесцената су порекла герминативног епитела од чега 1/3 је малигна.

најучесталији 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) резултирају развој тумора жуманчане кесе, енг. „, yolk sac tumors“, или хориокарцином. Мешани подтипови тумора герминативне ћелије такође се могу јавити учестало.

Табела 2. Тумори порекла герминативних ћелија

-
- **Дисгермином**
 - **Тумор жуманчане кесице (ендодермални синус тумор):**
 - поливезикуларни вителински тумор,
 - хепатоид,

- гландуларни

- **Ембрионални карцином**
- **Полиембриома**
- **Хориокарцином**
- **Тератом:**
 - незрели,
 - зрели,
 - монодермални,
 - мешани

Дисгерминоми се често јављају између друге и треће дјекаде живота, чине до 2% од свих тумора јајника и свега 3-5% од свих малигних тумора јајника. Најчешћи је тип из ове групе. Дисгермином је радиосензитиван и добром прогнозом. Тумори жуманчане кесе су високо малигни уз рано лимфогено метастазирање, радиорезистентан, други по учесталости из ове групе, а дијагностикује се обично између 20 и 30 година живота. Ембрионални карцином високо малиган, чешће се јавља код деце, рано даје метастазе, радиорезистентан. Хориокарцином настаје из герминативних плацентарних ћелија, високо малиган, локално агресиван, редак тумор герминативних ћелија често иземшан 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% од тумора јајника припада овом подтипу и углавном су унилатерални. ретко зрели цистични тератоми могу да се малигно трансформишу, често у менопаузи и најчешће резултира са 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 учесталији су у првих двадесет година живота.

Остали тумори јајника

- Гонадобластом
- Тумор герминативних ћелија „sex cord-stromal“ тумор не-гонадобластома тип
- Тумор rete ovarii
- Мезотелијални тумор
- Тумор непознатог порекла и мешовити тумори
- Гестациона трофобласна болест
- Меко ткивни тумори не специфични за јајник
- Малигни лимфом, леукемија и плазмоцитом
- Не класификовани тумори
- Метастатски тумори
- Туморима сличне лезије

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 архитектуру 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 предложен је од стране неколико аутора и данас он указује на њихов значај као важан прогностички фактор (17-19). Табела 3.

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

Одлика	Скор
Образац архитектонице	Глануларни = 1
	Папиларни = 2
	Солидни = 3
Нуклеарни плеоморфизам	Благ = 1
	Средњи = 2
	Наглашен = 3

Митотска активност (број митоза на 10 поља велико увечање, енг. hpf, 1hpf=0,345 mm ² у најактивнијој регији)	0-9	= 1
	10-24	= 2
	≥ 25	= 3
Разред ,енг. Grade, тотал скор се добија збрајањем скорa три горе наведене одлике	3-5	= Grade 1
	6 или 7	= Grade 2
	8 или 9	= Grade 3
<p>Cleric cell – Тотални скор се не оцењује јер архитектура тумора није прогностички фактор</p> <p>Транзиторни целуларни карцином- Тотални скор се не оцењује јер солидна/гландуларна компонента нису релевантне</p> <p>Бордерлине тумори- обично се не градирају, али се карцином ин ситу, субкатегија препознаје као таква</p>		

Градирање тумора порекла специјализована оваријалне строме и ембрионалних гонада није дало задовољавајуће резултате што се може оправдати са још увек нејасна хистогенеза неких подтипова. За неке подтипове не постоји јасна граница дефинисања бенигног од малигног. Код „Granulosa cell“ тумора покушај градирања користећи нуклеарне карактеристике и митотску активност дали су недоследне резултате док су величина тумора и стадијум болести оказани као много прихватљивији прогностички фактори. Иако је фибросарком повезан са агресивним клиничким током није одређен степен диферентованости. Стереодни тумори (лутеом, Leydig тумори) су такођер 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, хеморагије и проминентна нуклеарна атипичност. Други „sex cord“ тумори (Sertoli cell tumor, Sertoli-Leydig cell tumor, sex cord tumor with annular tubules, и gynandroblastoma) имају различита клиничка понашања 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 узнатредовалим 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 била везана за гинеколошке органе (1-3). У Канадској студији која је обухватила око 1725 пацијенткиња оболелих од карцинома јајника у 95% жена су описани симптоми пре дијагнозе које су најчешће водиле порекло из абдомена (77%), гастринтестиналног система (70%), бол (58%), уринарни систем (34%) и карлице (26%). Симптоми порекла гинеколошких органа били су најмање заступљени. За разлику од многих уџбеника 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% код узанпрдовалих стадијума (4). Ране 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, незанемаривању најчешће неспецифичних симптома што би могло утицати и на побољшање укупног преживљавања с обзиром да је стадијум болести један од значајних прогностичких фактора код карцинома јајника.

Ипак треба нагласити да је већина студија користила методе попуњавања упитника, ретроградно после успостављања саме дијагнозе и третмана и неколико месеци и година од самог лечења. Од лекара примарне здравствене заштите наглашено је да је доста жена пријављивало неке од симптома које би 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 које би се типично могле повезати за рак јајника, а региструју се у примарној здравственој заштити.

Проблем који се може јавити произлази из непознавања симптома које би се могли повезати са карциномом јајника с обзиром да већина симптома која се описују у попуњеним упитницима су неспецифична и везани за стања која нису повезана са

малигнитетом. У преко 95% жене са симптомима из абдомена, боловима, уринарном симптоматологијом, надутости и дистензије трбуха јавља се лекару опште медицине и највечи значај за ову врсту обољења, постављање сумње и адекватног упућивања пацијенткиње код гинеколога лежи на изабраном лекару.

Када говоримо о симптомима карцинома јајника најзначајнији су препознати симптоме у примарној здравственој заштити и у раном стадијуму.

Једна од значајних студија –случаја Барбаре Гоф приказала је повезаност неких симптома њихову учесталост и тежину са карциномом јајника код жена које су се јављале у ординације примарне здравствене заштите (7).

У клиничкој популацији 72% жена је пријавило симптоме, у просеку 2 симптома од којих најчешће:

- бол у леђима (45%),
- слабост (34%),
- надутост (27%),
- опстипација (24%),
- абдоминални бол (22%) и
- уринарне симптоме(16%).

Поређењем групе са карциномом јајника и клиничке групе резултирало је са 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 болести су 20-30 пута месечно пријављивале учесталост симптома и значајно више смптоми су били изражајнији и учесталији него у групи са бенигним аднексалним масама и контролној групи. Комбинација надутости, увечања обима абдомена и уринарни симптоми су пријавиле 43% пацијенткиња са карциномом, али само 8% је било презентовано лекару опште медицине (7).

Основни закључак аутора била је да симптоми који су изражајнији, јављају се учесталије, захтевају даљу и детаљнију дијагностику у правцу потврде или искључивања сумње о аднексалним бенигним или малигним масама.

Ови резултати слични су резултатима Олсона и сарадника (8). У овој студији изгледни омером (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 приказале на појаву сличних симптома и код аднексалних маса бенигне етиологије на коју морамо обратити пажњу.

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

У студији Hamilton W указали су на седам симптома повезаних са карциномом јајника према мултиваријабилној анализи. Униваријабилна позитивна предиктивна вредност и мултиваријабилна одд ратио, са конфиденталним поверењем 95%, био је 2.5% (1.2% - 5.9%) и 240 (46 - 1200) за абдоминалну дистензију; 0.5% (0.2% - 0.9%) и 24 (9.3 - 64) за постменоаузално крварење; 0.6% (0.3% - 1.0%) и 17 (6.1 - 50) за губитак апетита; 0.2% (0.1% to 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 су пријављени у примарној здравственој заштити. Након искључивања симптома који су се јавили пре 180 дана од дијагнозе абдоминална дистензија, учестали нагон за мокрење и абдоминална бол су приказани као независни симптоми повезани са карциномом јајника (10).

У наведеној студији сагледавањем симптома сви наведени симптоми су имали позитивну предиктивну вредност испод 1% осим абдоминалне дистензије (2,5%) образлажући то са

високом учесталости симптома и у контролним групама. Абдоминална дистензија са обзиром на ове резултате треба узети у обзир јер је приказано да једна трећина пацијенткиња са оваријалним карциномом је пријавила овај симптом. Наведени симптом се често јавља како у узнапредовалом 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.

У око половине пацијенткиња пријавиле су абдоминалну бол. Наведени симптом се јавља и у раном стадијуму пар месеци пре дијагнозе, али позитивна предиктивна вредност овог симптома је био 0,3%.

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

Постменопаузално и ректално крварење често су везана за ургентна даља испитивања и повезана су за друге узроке. Иако су нешто више пријављена код дијагнозе раног стадијума, њихово ретко јављање у раном стадијуму може указати на веома мали број карцинома јајника.

Поред наведених седам симптома из Хамилтонове студије, униваријабилном анализом опстипација и дијареја су такође приказана као могући симптоми на које су указале и неке друге серије случаја (7,9,12,13) .

У закључку Hamilton W и сарадници наводе да се може рећи да „карцином јајника није тих већ његов звук остаје непрпознат“.

4. 4. ДИЈАГНОСТИЧКИ ПОСТУПЦИ ЗА КАРЦИНОМ ЈАЈНИКА

Успех лечења код карцинома јајника умногоме зависи од рано постављене дијагнозе. малигнитета износи : осетљивост 62-100 %, специфичност 52-100 %. У почетним стадијумима болести (ФИГО ст. 1-2) малигни тумори јајника немају увек карактеристичан

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 (бордерлине) 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 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 2 правца, као и одређивање туморских маркера из крви ЦА 125 и/или ЦА 19,9 код епителијалних муцинозних тумора. Код млађих жена врши се одређивање концентрације тумор маркера бета-ХЦГ-а и АФП-а у циљу искључивања присуства герминативно-ћелијских тумора. Посебан значај у неинвазивној дијагностици тумора јајника придаје се ултразвучном прегледу и Допплер сонографији. У погледу примене ултразвука на располагању је примена абдоминалне и ендовагиналне сонографије. 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 преко 3 мм у промеру и неравнине на унутрашњој страни туморског зида, већи број преграда (септума) неједнаке дебљине, мултицистичне делове унутар солидног тумора, солидне туморе "комплексне" грађе и слободну течност (асцитес) у трбуху (слика 1). Према наводима различитих аутора дијагностички значај наведених сонографских карактеристика у смислу потврде сонографски изглед док се у узрапредовалим стадијумима болести манифестују у виду великих неправилних и од околине 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 Допплер 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 имидинг дијагностичких метода (ЦТ – компјутеризована томографија и 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 позитрон 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"> • Општи клинички преглед • Комплетан гинеколошки и ректовагинални преглед • Ултразвучни преглед гениталних органа (ендовагиналном и/или абдоминалном сондом) • Ултразвучни преглед органа горњег абдомена • РТГ снимак грудног коша у 2 правца • Одређивање концентрације тумор маркера ЦА 125 из крви
Допунски поступци
<ul style="list-style-type: none"> • Допплер сонографски преглед јајника • ЦТ или МР преглед карлице и абдомена • Ректосигмоидоскопија , колоноскопија или иригографија

- Допунски тумор маркери из крви : ЦА 19,9 , АФП, бета-хЦГ
- Допунски прегледи (ЦТ / МР грудног коша, ПЕТ скен, цистоскопија и др.)

5. ЛЕЧЕЊЕ КАРЦИНОМА ЈАЈНИКА ПО СТАДИЈУМИМА БОЛЕСТИ

Карцином јајника је једно од малигних 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 3 најзначајнија фактора у прогнози даљег тока и исхода болести код епителијалних карцинома јајника. Фактори високог ризика за настанак рецидива обухватају : лоше диферентоване (Г 3) туморе, 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 нижа старосна доб пацијента су фактори који указују на бољу прогнозу тока болести. Прогностички фактори код узнапредовалих стадијума (ФИГО ИИИ и ИВ) 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 (цлеар целл) хистолошки тип и лоше диферентовани тумори (Г 3) повезани су са лошом прогнозом и исходом болести.

5.1. Одређивање стадијума карцинома јајника

ФИГО систем стадиранја приказан је на табели ниже. Као што је напоменуто, стадијум се може одредити искључиво после експлоративне лапаротомије и евалуације свих подручја

под ризиком. Операција код 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 у циљу добијања узорка за цитолошки преглед. Посебно се узоркује карлица, десни и леви параколични простор и десна и лева хемидијафрагма. Инкапсулисана аднексална маса требало би да буде уклонјена интактна, ако је могуће, јер руптура и разливање малигних ћелија по перитонеалној шупљини повећава стадијум болести и штетно утиче на прогнозу. Прираслице треба нотирати и биопсирати јер оне могу представљати окултна подручја микроскопске болести. 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 испалпирани
- 4 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 (евтл. 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. ИА)
- 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 ФИГО система класификације који је заснован на налазима добијеним у току хируршке експлорације .

Табела бр.3. ФИГО (**FIGO**) систем у класификацији карцинома јајника

СТАДИЈУМ

	Примарни тумор није могуће проценити
0	Нема доказа о примарном тумору
I	Тумор ограничен на јајнике
I A	Тумор ограничен на један јајник, интактна капсула
I B	Тумор ограничен на оба јајника, интактна капсула Без тумора на површини јајника Нема малигнух ћелија у асцити или перитонеалном испирку
I C	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
II	Тумор локализован на једном или оба јајника уз ширење на карлицу
II A	Ширење тумора и/или метастазе у материци и/или јајоводима Нема малигнух ћелија у асцити или перитонеалном испирку

- II B** Ширење тумора на друге карличне органе
Нема малигнух ћелија у асциту или перитонеалном испирку
- II C** II A /B са присутним малигним ћелијама у асциту или перитонеалном испирку
- III** Тумор је захватио један или оба јајника са микроскопски потврђеним перитонеалним метастазама изван мале карлице и/или метастазама у регионалним лимфним чворовима
- III A** Микроскопске перитонеалне метастезе изван карлице
- III B** Макроскопске перитонеалне метастазе изван карлице (2 цм или мање у највећем пречнику)
- III C** Перитонеалне метастазе изван карлице (веће од 2 цм у највећем пречнику) и/или са метастазама у регионалним лимфним чворовима
- IV** **Удаљена метастазе изван перитонеалне шупљине**

5.2.Терапијски план за ране стадијуме болести (1и 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 1a.
4. Да нема адхезија, нити асцитеса у трбушној шупљини
5. Да је низак хистолошки градус карцинома (1)
6. Да унутрашња гениталија нису на други начин компромитована
7. Да постоји могућност за ригорозну контролу
8. Да је пацијенткиња ипак спремна да поднесе одговарајући ризик за своју одлуку.

Хемотерапија у раним стадијумима болести посебно је размотрена.

5.3.Терапијски план за узнапредовали карцином јајника

Основне поставке:

- 1.Циторедуктивна хирургија је стандард у лечењу узнапредовалог карцинома јајника.
- 2.Шест циклуса карбоплатине/паклитаксела представљају стандардну 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.Узнапредовали „clear cell“ или муцинозни тумори изгледа да су хеморезистентни.

Циторедуктивна хирургија

Главнина случајева карцинома јајника се не дијагностикује пре него што се болес већ проширила ван јајника.Често се пацијенти са узнапредовалим 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, а 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 виабилне туморске ћелије избећи одговарајуће концентрације цитостатика. Шта више, велике, слабо васкуларизоване туморске масе имају белику 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 1 цм) било 39 месеци у поређењу са 17 месеци код субоптималне циторедукције. Ипак, не постоје рандомизоване клиничке студије које подржавају агресивну „дибалкинг“ 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 значајно повећавају проценат пацијентиња 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) је термин за хируршки циторедуктивни поступак који се ради усред хемотерапијског третмана, а за пацијенткиње код којих је иницијална циторедукција покушана и неуспешна и код којих болест реaguје на хемотерапију. Постоје опречни резултати две проспективне рандомизоване студије, (EORTC и GOG) у погледу тога да ли интервални дибалкинг може код извесних пацијената са узнапредовалим карциномом јајника, повећати преживљавање. EORTC студија показује значајну корист, док GOG студија негира икакву корист, било у погледу трајања ремисије (PFS progression-free survival), или укупног преживљавања (OS overall survival). 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 $R=0$ и генерално даје најбоље 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 ($R=0,5$) или, евентуално, 1 цм ($R=1$). То се сматра оптималном циторедукцијом. Остављање већих туморских промена од 1 цм не пружа корист 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 у абдомену остану. У том смислу, а у циљу максималне циторедукције повремено је потребно урадити различите ресекције танког и дебелог црева, перитонектомију, 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, за сада 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 значајну корист од даље хемотерапије.
2. Комбинована терапија даје бољи терапијски одговор него хемотерапија једним леком код платина-сензитивне болести, али је корист у смислу укупног преживљавања недоказана.
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 у знапредовалих стадијума.
3. Бордерлајн тумори могу рецидивирати и после 10-15 година.

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

5.6. Праћење пацијенткиња у ремисији (follow-up)

Због високог ризика од релапса болести, већина пацијенткиња које су у комплетној клиничкој ремисији прате се, најчешће тромесечно, комбинацијом прегледа мале карлице, компјутеризованом томографијом абдомена и мале карлице и мерењем вредности тумор маркера ЦА 125. Ипак, ниједна од ових метода не доприноси саћењу симптома или побољшаном преживљавању. За разлику од општег скрининга, пораст нивоа ЦА 125 после примарног лечења високо је специфичан, поготово ако је потврђен поновним тестом. Студије су, међутим, потврдиле да увођење хемотерапије у тренутку пораста ЦА 125 у односу на увођење у тренутку клинички јасног рецидива, не даје побољшање ни у смислу 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 хемио-сензитивних 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 цисплатине у овој болести, започела је ера модерне хемотерапије у карциному јајника. Осамдесете и деведесете године су обележиле многобројне студије које су истраживале могућности цисплатине и карбоплатине 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 значајно је допринело побољшању укупаног исхода лечења: током последњих двадесетак година 5-годишња 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 епителијани карцином јајника може сматрати хроничном болешћу (4).

Рани карцином јајника (стадијуми FIGO I-IIA)

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

Комбиновани резултати две велике рандомизоване студије ICON 1 и ACTION (5) показали су да адјувантна платинум-базирана хемиотерапија значајно 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 5-годишњем PFS и 8% апсолутна корист у 5-годишњем OS (82% vs 74%). Мета-анализа студија адјувантне хемиотерапије примењене после операције карцинома стадијума I-IIA, после око 10 година праћења (6) потврдила је значајну предност адјувантне хемиотерапије (PFS: HR 0.67, $p=0.00046$; OS: HR 0.71, $p=0.015$), при чему је показано да болеснице са оптимално стажираном болешћу немају корист, док оне са субоптимално стажираном болешћу имају велику корист од примене адјувантне хемиотерапије. Студија GOG 157 (7) није доказала да је 6 циклуса паклитаксел/карбоплатин адјувантне хемиотерапије у односу на 3 циклуса исте хемиотерапије удружено са дужим PFS и OS, уз већу токсичност 6 циклуса комбиноване хемиотерапије, а резултати анализирани после дужег праћења (мед. 91 месец) (8) су показали да су само жене са серозним карциномом јајника имале битно већу корист од 6 циклуса комбиноване хемиотерапије (HR 0.33, $p=0.007$). Потенцијална корист додавања паклитаксела карбоплатини у адјувантном приступу није дефинитивно потврђена ни у другим анализама студија (9), те последње ESMO препоруке (10) као адјувантни режим предлажу примену 6 циклуса моно-карбоплатине.

Препоруке за адјувантну хемиотерапију 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 хемиотерапије [I,A]
- за све остале пацијенткиње (субоптимално оперисане и оптимално оперисане са “medium” и “high-risk” туморима јајника): индикована је примена адјувантне хемиотерапије [I,A]
- хемиотерапијски режим: моно карбоплатин (AUC 5-6), 6 циклуса на три недеље

Узнапредовали карцином јајника (стадијуми FIGO IIIB-IV)

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

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

Резултати две велике рандомизоване студије су показали значајно дуже укупно преживљавање применом хемиотерапијске комбинације цисплатин/паклитаксел у односу на комбинацију цисплатин/циклофосфамид, режим који је предходно 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. SCOTROC студија (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 значајно 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% у болесница 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% у 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% болесница 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 проспективне студије спроведене у 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 6 циклуса хемиотерапије са циљем да се превенира или одложи релапс, није, осим у једној студији, показала предност у односу на стандарних 6 циклуса по режиму паклитаксел/карбоплатин. Студија SWOG 9701/GOG 178 (18) је прерано прекинута због значајне предности у погледу PFS применом 12 циклуса у односу на 3 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 у другим солидним туморима, нарочито карциному дојке, ефикаснија него примена стандардног паклитаксел/карбоплатин режима (оба лека на 3 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 паклитексела допринео значајно већој хематолошкој токсичности).

Интраперитонеална примена хемиотерапије је још један приступ испитиван са циљем побољшања исхода лечења пацијенткиња са узнапредовалим карциномом јајника. Мета-анализа рандомизованих студија (20) је показала 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 болеснице са узнапредовалим карциномом јајника јер у неким ситуацијама хирургија не може постићи задовољавајуће резултате у погледу резидуалне туморске масе. Неоадјувантна хемиотерапија је разматрана као алтернативни приступ стандардној примарној хирургији као иницијална терапија „bulky“ карциному јајника (23). Мета-анализа није дала конклузивне податке који би дефинитивно одредили да ли неоадјувантна хемиотерапија праћена „interval debulking“

хирургијом може побољшати преживљавање болесница са узнапредовалим карциномом оваријума (24). Велика студија неoadјувантне хемиотерапије праћена хирургијом после 3 хемиотерапијска циклуса у стадијумима III-IV показала је исто PFS и OS као примарна хирургија, уз значајно мање морбидитета применом неoadјувантне хемиотерапије (25).

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

- режим избора за прву хемиотерапијску линију у узнапредовалом епителијалном карциному јајника: паклитаксел $175\text{mg}/\text{m}^2$, 3-сатна инфузија + карбоплатин AUC 5-7 $\text{mg}/\text{ml}/\text{min}$, 1-сатна инфузија, на 3 недеље, 6 циклуса [I,A]
- моно карбоплатин AUC 5-7: може бити прикладан режим за селектоване пацијенткиње, обично оне у лошијем општем стању, са коморбидитетима
- дозно-дензни режим (паклитаксел $80\text{mg}/\text{m}^2$ дан 1, 8, 15 + карбоплатин AUC5 дан 1), на 3 недеље: може бити корисна опција за селектоване пацијенткиње
- у случају појаве хиперсензитивне реакције на платину, размотрити протокол десензитизације пре примене наредног циклуса
- интраперитонелна хемиотерапија: и поред велике предности у преживљавању у односу на само IV хемиотерапију, није стандард услед значајно повећане токсичности
- неoadјувантна хемиотерапија праћена хирургијом: није стандард, али може бити размотрена за пацијенткиње стадијума III-IV неподобне за инцијалну циторедукцију; обично 3-4 циклуса пре „interval debulking“ хирургије, а затим још 3-4 циклуса исте хемиотерапије, не више од укупно 9 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 2 године (26).

Важни аспекти одабира друге/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 се показало 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 дуготрајни 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 карбоплатине и цисплатине у ретретману зависи од агенса примењеног у предходном 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 m	30-75%
делимично платинум-сензитивни	6-12 m	25-30%
платинум-резистентни	< 6 m	< 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 хемио-резистентна 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, су приказани 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 моно-агенсом. Најзначајнија студија ICON 4/AGO-OVAR 2,2 (32) показала је статистички и клинички значајну предност у погледу PFS (11 vs 9 m, HR 0.76, p=0.004) и OS (24 vs 19 m, HR 0.82, p=0.023) применом карбоплатин/паклитаксел режима у односу на моно-карбоплатин. 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 m, HR 0.72, p=0.003) када се у рандомизованој студији поредила гемцитабин/карбоплатин комбинација са моно-карбоплатином.

При одабиру друге/наредних хемиотерапијских линија у платинум-резистентном релапсу предлаже се индивидуализован приступ, обично секвенцијална примена моно-терапије, 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 значајном 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 моно-агенс PLD, је

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 3 године, док је ефикасност системске терапије у платинум-резистентној болести знатно скромнија, RR 20-30%, RR 10% (платинум-рефракторни) и OS краће од 1 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 или „salvage” приступу, могла омогућити значајну клиничку корист за пацијенткиње са узнатредовалим епителијалним карциномом јајника (3,37).

Препоруке за системску терапију болесница са рекурентним карциномом јајника (10, 31):

- не препоручује се рана примена хемиотерапије у изолованом „маркер релапсу“
- најважније је размотрити: платинум-сензитивност, токсичност, комбинована или моно-терапија, преференце пацијенткиње
- платинум-сензитивна болест:
 - о ретретман са платинум-базираним дублетима (паклитаксел/карбоплатин, гемцитабин/карбоплатин, доцетаксел/карбоплатин...), а ако се процени да пацијенткиња није кандидат за комбиновану хемиотерапију, размотрити моно-агенс, првенствено платину
- платинум -резистентна / рефракторна болест:
 - онеплатински моно-агенс (PLD, топотекан, гемцитабин, паклитаксел у недељном режиму, доцетаксел, орални етопосид, трабектедин) или „стари“ цитостатици (мелфалан, орални циклофосфамид ...)
 - оможе 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 хирушком и хемиотерапијском лечењу епителног карцинома јајника (*ЕОС*), ово је и даље фатална болест од које умире највећи број оболелих (други по учесталости, али први по смртности од свих гинеколошких малигних тумора). Из тог разлога, стратегија инхибиције ангиогенезе, фундаменталног механизма прогресије болести је нови приступ у лечењу *ЕОС*.

Ангиогенеза, процес стварања нових крвних судова, је 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 иницијације 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 са 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 70-тих година двадесетог века, Фолкман (2) је поставио хипотезу да је за раст тумора преко 2 мм неопходан развој нових крвних судова, те да фармаколошка супресија туморске ангиогенезе резултује у регресији тумора. Експресија *VEGF*-а 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 *EOC*, 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 *EOC*. 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 другу 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*-а за рецепторе (*VEGFR-1* и *VEGFR-2*) на површини ендотелних ћелија. Неутрализацијом активности *VEGF*-а 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 (Тахол-Карбоплатина) у лечењу готово 3500 пацијенткиња са епителним карциномом јајника, јајовода или примарним перитонеалним карциномом. Обе студије (*GOG 0218* и *ICON 7*) су показале да болеснице лечене комбинацијом хемиотерапије и бевацизумаба у односу на болеснице лечене само хемиотерапијом, имају статистички значајно дуже преживљавање без прогресије болести (*PFS*). Студија *GOG-0218* (7), студија фазе 3, мултицентрична, рандомизована, плацебо контролисана је укључила 1873 пацијенткиње са ново-дијагностикованим ФИГО стадијумом III (инкомплетно ресековане) и IV епителног карцинома јајника, које су након хируршког лечења рандомизоване да примају један од 3 третмана: 6 циклуса стандардне хемиотерапије (контролна група) или бевацизумаб 15мг/кг конкурентно са стандардном хемиотерапијом од 2-6 циклуса (иницијални бевацизумаб) или бевацизумаб 15мг/кг конкурентно са стандардном хемиотерапијом од 2-6 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 месеци 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: ХР 0,717 (95 % ЦИ, п мање од 0,001).

Студија *ICON 7* (7), студија фазе 3, мултицентрична, рандомизована, отворена, која је укључила 1528 жена са епителним карциномом јајника, свих стадијума (високо ризични стадијум IA-IIA, као и одмакле стадијуме од IIB-IV). Болеснице су након примарне хирургије рандомизоване 2 групе: 6 циклуса стандардне хемиотерапије (стандардна група)

или 6 циклуса стандардне хемиотерапије уз бевацизумаб 7,5мг/кг уз хемиотерапију од 2-6 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%, ХР 0,81 (95%ЦИ, $p=0,004$). Абсолютна разлика 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 абсоутни бенефит у продужењу *PFS* износи од 1,5-2 месеца. Међутим, када је за анализу издвојена само подгрупа болесница са високим ризиком за релапс, разлика у мед *PFS* је била 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 абсоутној 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 3 имале различит дизајн, различиту популацију пацијенткиња које су укључене (само одмакли стадијуми III-IV vs сви стадијуми од I-IV), различиту дозу примењеног бевацизумаба (15мг/кг vs 7,5мг/кг), као и различиту дужину примене бевацизумаба (15 месеци vs 12 месеци), обе су испуниле примарни циљ, то јест довеле до продужења *PFS*, у студији ГОГ-0218 за око 4 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 нежељени ефекти су 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 15мг/кг са стандардном хемиотерапијом паклитаксел-карбоплатина од 2-6 циклуса и потом наставак моно бевацизумаба до укупно 22 циклуса (15 месеци), значајно продужава медијану прогресије без болести (*PFS*) за 4 месеца, то јест смањује ризик од прогресије - релапса за 28% !

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

Карцином јајника спада у групу хемиосензитивних карцинома, те 55-75% пацијената са узнатредовалим стадијумом болести одговори на прву линију хемиотерапије, али ово је истовремено и тип карцинома са високом стопом релапса који се обично догоди у периоду од 2 године након завршетка примарног третмана. Појава симптоматског релапса карцинома јајника, уводи пацијенткињу у стање неизлечиве болести, са просечним преживљавањем од око 2 године. Након појаве релапса излечење више није изгледно и примарни циљ постаје третман симптома - палијација и постизање одговарајућег квалитета живота. Просечно 5-годишње преживљавање свих стадијума зато и износи само око 45% (8).

На основу напред 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 карбоплатине (студија *ICON 5* са тестирањем увођења 3 лека-гемцитабинаили топотекана на преко 4000 болесница), примена интраперитонеалне хемиотерапије (продужава преживљавање са 12 на 17 месеци, али само код одмаклих стадијума са малом резидуалном болешћу), покушај примене терапије одржавања недељним паклитакселом и до годину дана након завршетка стандардних 6 циклуса, нису дали очекиване резултате (9).

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

5.9. Радиотерапија у лечењу карцинома јајника

Иницијална терапија оваријалног карцинома је хирушка. У случајевима високог ризика за интра-абдоминални рецидив, третман пацијената ће захтевати даљу адјувантну терапију. Стандардно се користи хемиотерапија.

Примена радиотерапије у третману оваријалног карцинома је контраверзна. Лимитираност у примени је условљена: недостачом рандомизираних трајала, постојањем предрасуда са аспекта очекиваних резултата и присутном постирадијационим морбидитетом.

МОГУЋНОСТИ АДЈУВАНТНЕ РАДИОТЕРАПИЈЕ

У малом броју студија, пост-оперативно адјувантно зрачење, код пазљиво селектованих пацијената нижих стадијума, резултирало је излечењем и до 75% уз значајно присуство токсичности(1). Показало се да техинка 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.

Обзиром на недостатак, проспективних рандомизираних студија из домена компарације резултата лечења адјувантним зрачењем и адјувантном хемиотерапијом, није могуће формирати евиденце-басед препоруке о преимућствима 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, би требало пажљиво размотрити у оквиру конзилијарних мултидисциплинарних приступа у лечењу.

Cardenes i Randall су дали корисну анализу постојећих резулата лечења са назнакама за даљи приступ у лечењу (2).

УЛОГА ТЕХНИКЕ WART-a

Пацијенти који би могли имати корист од WART-a су они са оптималном дебулкинг хирургијом, а класификовани су као пацијенти са интермедијалним ризиком, према критеријумима Princess Margaret Hospital (PMH) из Торонта (прихваћена као интернационална класификација), базирана на стадијуму, градусу и туморском резидууму као прогностичким факторима (3). Табела 1.

Сходно овој класификацији, у ниско- ризичној групи са комплетно ресектованом болешћу Ст. I, добро диферентованим неадхезивним туморима, негативном цитологијом, излечење је 95% и без адјувантне терапије.

У високо- ризичној групи WART је неадекватан третман обзиром 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	Residuuum	Grade I	Grade2	Grade3
I	0	Low risk		
II	0		Intermediate risk	
II	< 2cm			
III	0		High risk	
III	< 2cm			

Најоптималније резултате WART је показао у примарном адјувантном приступу, у стадијуму I, II, III, без микроскопске болести у горњем абдомену или са малом макроскопском резидуалном болешћу (0-2cm) 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 Табел 2. (8).

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

Туморска величина	Канцерицидна Доза
2цм	50 – 60Gy
0.5 – 2.0цм	45 – 50Gy
Microscopic	25 – 30Gy

АДЈУВАНТНА ХЕМОТХЕРАПИЈА ПРАЂЕНА WART-ОМ (консолидациона радиотерапија).

Улога секвенцијалних терапијских режима, код узнпредовалих стадијума карцинома јајника, лечених хемиотерапијом а потом WART-ом (консолидациона терапија), анализирана је у 2 мале проспективне рандомизирани студије (9, 10). Резултати су показали сличну ефикасност консолидационе радиотерапије или лечења даљом хемиотерапијом, уз постојање значајне зрачне токсичности. Значајно бољи резултати су добијени употребом консолидационог WART-а код узанпредовалог карцинома оваријума, након негативне сецонд лоок лапаротомије (11).

Последњи, рандомизовани контролирани трајал за FIGO СТ. III карцинома оваријума, анализирао је резултате након хирурско-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 дисеасе фрее интервал (56% вс 36%), нешто боље укупно преживљавање у групи зрачених болесница (69%) али које није статистички значајно. Поређењем резултата у субгрупи где су постојали знаци микроскопског резидуа, није постојала разлика у резултатима лечења између примењених модалитета лечења. Значајан ниво компликације након зрачног третмана на гастроинтестиналном тракту нивоа тешке токсичности су биле ранга 10% (12).

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

Препорука – <i>WART</i> код стадијума III карцинома оваријума	Level of Evidence	Референце
<i>WART</i> може бити опција у стадијуму III са комплетном хирушком и патолохостолошком ремисијом код сецонд-лоок лапаротомије	II	12

WART: ДОЗНЕ ПРЕСКРИПЦИЈЕ И КОМПЛИКАЦИЈЕ

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

Доза на цео абдомен до 30Gy у 1.0-1.2Gy по фракцији на цео абдомен и заштиту бубрега након 15Gy и јетре након 25Gy.

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

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

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 технике као *IMRT* у *WART*-у су показале могућност боље контроле и значајно 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 узрапредовалог 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 болесту у малој карлици, користи се техника зрачења мале карлице (мањи зрачни волумени) а могу се користити и хипофракционирани резими:

Доза на Пелвис 40Gy у 15 фракција.

Доза од ТД 10Gy у 1 сеанси, уз понављање на 6 недеља, до највише 3x у случају одговара 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 транскутаним 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 оваријума, је данас искључиво у домену хемиотерапије, док се радиотерапија употребљава спорадично у случају резистентних тумора на хемиотерапију или у случају палијативних потреба као антидолоозна или хемостатска терапија (19).

Табела 5. Индикације за примену радиотерапију у лецењу карцинома оваријума

Стадијум	Индикација
Ст Ic, II	хирургија потом WART (ако није кандидат за хемиотерапију и са < 2cm реста)
III	хирургија потом WART (ако није кандидат за хемиотерапију и са < 2cm реста)
IV	индикације као за Стадијум III и палијативни третман метастатске болести
Абдоминални и пелвицни рецидив	1. < 6 месеци од примарне терапије, размотрити други хемиотерапијски агенс и/или радиотерапији 2. Радиотерапија за палијацију симптома

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 ст. III и ст. 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 биолошком 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 је 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, односно да омогуће достојанствено умирање.

У току 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 физичке, психосоцијалне, емоционалне и духовне природе (5).

Контрола различитих симптома и стања у току палијативне неге болесника са карциномом јајника

Сваки појединачни симптом који се јави код болесника са карциномом јајника захтева пажљиво испитивање и дијагностику у циљу обезбеђења 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 супотивне терапије, односно палијативног збрињавања.

Учесталост појаве бола код пацијенткиња са узнатредовалим 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 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 *Herpes zoster* вирусом 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 је 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 краткотрајња 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
Неопионидни аналгетици	Paracetamol	2-4gr/24h	4 или 6 h
	Aspirin	2,4-6gr/24h	6h
	Ibuprofen	1,2-3,2 gr/24h	6 или 8h
	Naproxen	0,5-1gr/24h	12h
	Diklofenak Indometacin	150-200mg/24h 200mg/24h	8h или 12h 6 или 8h
	Celekoksib	200-400mg/24h	12h или једном дневно
Слаби опионидни аналгетици	Kodein	30-60mg	4h
	Tramadol	50-100mg	4-6h
	Dihidrokodein	30-60mg	4-6h
Јаки опионидни аналгетици	Morfin sulfat	5-30mg	4h
	Diamorfin hlorid	2,5-20mg	4h
	Morfin sulfat tbl. (10, 30, 60 i 100 mg)	10-100mg	12h
	Алтернативе морфину:		
	Buprenorfin TD	70µgr/h	72h
	Fentanil TD	25, 50 i 100µgr/h	72h
	Hidromorfon	1,3mg i 2,6mg	12h
	Metadon	5-30mg	8-12h
	Oksikodon	5-20mg	12h

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, тј. оним на нумеричкој скали (НРС, 0-10) који је ≥ 5 и то без обзира да ли је претходно коришћен слаб опиоид (трамадол, кодеин), или не. Не постоји један супериоран, јаки 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 (габapентин, прегабалин, карбамазепин, окскарбазепин, клоназепам); 2. антидепресивни лекови (трициклични антидепресиви-амитриптилин у дози од 25 мг); 3. анксиолитици (бензодиазепин – 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 халуцијација узрокованих опиоидима.

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

Контрола мучнине и повраћања

Мучнина и повраћање су симптоми који се срећу у 70% болесница 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 5-7 дана. Њихова појава је најчешће мултифакторијална (табела 2).

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

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

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

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.). Еметогени потенцијал цитотоксичних агенаса који се применјују код карцинома јајника приказан је у табели 3.

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

Степен еметогености			
Висок (>90%)	Умерен (30 do 90%)	Низак (10 do 30%)	Минималан (<10%)
Cisplatin Cyclophosphamide ≥1500mg/m ² Hexamethylmelamine	Oxaliplatin Carboplatin Cyclophosphamide ≤1500mg/m ² Doxorubicin Irinoteca Epirubicin	Paclitaxel Docetaxel Lipozomalni doxorubicin Topotecan Etoposide Methotrexate Gemcitabine	Bleomycin Vincristine Bevacisumab Vinorelbine Vinblastine

За превенцију акутне мучнине и повраћања после хемиотерапије високог еметогеног ризика, препоручује се режим од три лека који се састоји од појединачне дозе антагониста серотонинских 5-ХТ₃ рецептора, дексаметазона и апрепитанта (или фосапрепитанта), а који се даје пре хемиотерапије. Код одложене мучнине и повраћања препоручује се комбинација дексаметазона и апрепитанта. Код болесница које примају лекове ниског еметогеног ризика предлаже се превенција једним леком, нпр. дексаметазон, антагонисти 5-ХТ₃ рецептора, или антагонисти допаминских рецептора (метоклопрамид). Прокинетик метопроклamid може да изазове екстрапирамидалне нус ефекте (табела 5).

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

Антагонисти 5-НТ₃рецептора	Начин примене и дозе
Ondasetron (ondasan [®])	24mg per os или 8mg i.v.
Granisetron (Kytiril [®] , Rasetron [®])	2mg per os или 1 mg i.v.
Tropisetron	5mg per os или i.v.
Dolasetron	100mg per os или i.v.
Palonosetron (Aloxi [®])	0,25 mg i.v. или 0,5mg per os
Dexamethasone	12mg i.v. или per os
Антагонисти НК₁рецептора	
Aprepitant (Emend [®]) caps.40,80,125 mg	125mg per os

Fosaprepitant	115mg 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). Бензодиазепини 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

Јатрогени опиоиди	<i>Haloperidol</i>	Антагонист допамина	Екстрапирамидални ефекти Седација
	<i>Lovomeprazin</i>	Анксиолитик Антагонист допамина Антимускарински лек	Седација, ризик ретенције урина, замагљен вид
Иритација желуца узрокована радиотерапијом	<i>Lansoprazol</i>	Инхибитор протонске пумпе	Опстипација Замагљен вид
	<i>Granisetron</i>	5-НТ ₃ антагонист	Сува уста
	<i>Cyclizine</i>	Антихистаминик и антихолинергик	Ризик од ретенције урина
Повишени интракранијални притисак	<i>Dexametason</i>	Кортикостероид	Агитација, инсомнија Иритација желуца
Застој желуца Субакутна опструкција црева	<i>Metoklopramid ili Domperidon</i>	Прокинетик	Агитација, централни ефекти
	<i>Ondansetron</i>	5-НТ ₃ антагонист	Опстипација
Опструкција	<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, мучнима, затвор,
- Честа (1/10): смањен апетит, бол у стомаку, дијареја, слабост, грозница,
- Ретка (1/1000): 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 царциноматоса). 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 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, односно 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 спиронолактона (150-450 мг/дан) може бити од помоћи. Стандардна терапија код симптоматског малигног асцитеса рефрактарног на медикаментозну терапију је перитонеовенски шант (Денвер или ЛеВееи) 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 малигну 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 ВЕГФ (Vascular endothelial growth factor) који је значајан 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 ВЕГФ у плеуралном пунктату (15).

Терапија плеуралног излива може бити каузална у смислу лечења основне болести и палијативна, тј. одстрањивања течности у циљу ублажавања симптома. Течности се уклања путем аспирације-торакоцентезе, торакостомије, видео-асоциране торакоскопске хирургије (ВАТС) 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 уз помоћ пласираног плеуралног катетера. Примењује се код болесница код којих се очекује преживљавање мање 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). Мета анализа је показала да талк има сигнификантно већи успех у односу на друге хемијске агенсе са сличним компликацијама. Апликује се 6 гр. такла раствореног у 200 мл 0,9% НаЦл 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 редукцијом туморске масе и/или едема у околини тумора (дехаметасон 8-16 мг/дан). Диференцијално дијагностички у случају појаве отока у пределу екстремитета треба исклучити венску оклузију узроковану тромбом или тумором. Различите вежбе и масаже екстремитета могу бити од помоћи, као и ношење еластичних чарапа у току хода, одмор са подигнутим ногама, избегавање инфекције и трауме и избегавање прекомерном 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 је 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 квалит 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 доктора, сестара, нутриционисте, фармацеута и социјалног радника. Србија располаже кадровима ове врсте, тако да се тимови могу формирати уз евентуалну доедукацију 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 потребе пацијента, што подразумева збрињавање како физичких (соматских) и психичких проблема тако и јачање одбрамбених механизма и духовности 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
7. Howlader 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
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, Andreasen 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
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 reproductive 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.
- 14.

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

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 CancerAccessed 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 Eng J Med*.1995;332:629-634.

14.Bereck J,Hacker N.Practical Gynecologic Oncology.2010.Lippincott,Williams&Willkins.

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 El, 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 3rd international gynecologic cancer intergroup ovarian cancer conference (GFIG, OCCG 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, Leopardo D et al. Chemotherapy in epithelial ovarian cancer. *Cancer Lett* 2011; 303: 73-83
37. Mantia-Smaldone 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 signifcance 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 all. 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. 2nd 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*. 2nd 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. Miličević 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, Wheeier J, Currow D, Abemethy A. Dispnea 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 thorascopic 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.* 2nd 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