



MORE  
2014

национален  
експертен борд

[www.more-conference.com](http://www.more-conference.com)

# ПОВЕДЕНИЕ ПРИ ОВАРИАЛЕН КАРЦИНОМ

включително карцином на Фалопиева тръба  
и първичен перитонеален карцином

клинично ръководство,  
основано на доказателства

Варна, 2014



# НАЦИОНАЛЕН ЕКСПЕРТЕН БОРД 2014

**Проф. д-р Асен ДУДОВ**  
УМБАЛ Царица Йоанна – София

**Доц. д-р Александър ЮЛИЯНОВ**  
МБАЛ Св. Иван Рилски-Парк, Ст. Загора

**Проф. д-р Благовест ПЕХЛИВАНОВ**  
УМБАЛ Св. Георги – Пловдив

**Доц. д-р Божидар СЛАВЧЕВ**  
СБАЛАГ Майчин дом – София

**Доц. д-р Боян БАЛЕВ**  
УМБАЛ Св. Марина – Варна

**Д-р Валентин ИВАНОВ**  
МБАЛ Токуда – София

**Д-р Весела ИВАНОВА**  
УМБАЛ Александровска – София

**Д-р Веселина КОЛЕВА**  
МБАЛ Токуда – София

**Проф. д-р Виктор ЗЛАТКОВ**  
СБАЛАГ Майчин дом – София

**Проф. д-р Галина КУРТЕВА**  
СБАЛО – София

**Проф. д-р Галина ЧАКАЛОВА**  
СБАЛО – София

**Проф. д-р Григор ГОРЧЕВ**  
УМБАЛ Г. Странски – Плевен

**Доц. д-р Димитър КАЛЕВ**  
УМБАЛ Св. Марина – Варна

**Проф. д-р Драга ТОНЧЕВА**  
Медицински университет – София

**Д-р Елица ЕНЧЕВА**  
УМБАЛ Св. Марина – Варна

**Доц. д-р Златица ПЕТРОВА**  
Медицински университет – София

**Проф. д-р Ирена КОСТАДИНОВА**  
УМБАЛ Александровска – София

**Д-р Ирина ТРИФОНОВА**  
СБАЛО – София

**Д-р Красимир КОЙНОВ**  
МБАЛ Сердика – София

**Д-р Красимир НЕДЯЛКОВ**  
I АГБ Св. София – София

**Проф. д-р Лилия ГОЧЕВА**  
УМБАЛ Царица Йоанна – София

**Доц. Милка ГЕОРГИЕВА**  
УМБАЛ Св. Марина – Варна

**Проф. д-р Милчо МИНЧЕВ**  
СБАЛХЗ – София

**Д-р Надя ДИМИТРОВА**  
СБАЛО – София

**Доц. д-р Павел БОЧЕВ**  
УМБАЛ Св. Марина – Варна

**Доц. д-р Петър ГЕНЕВ**  
УМБАЛ Св. Марина – Варна

**Доц. д-р Румен ДИМИТРОВ**  
СБАЛАГ Майчин дом – София

**Проф. д-р Светлана ХРИСТОВА**  
УМБАЛ Александровска – София

**Проф. д-р Славчо ТОМОВ**  
УМБАЛ Г. Странски – Плевен

**Проф. д-р Стефан ИВАНОВ**  
СБАГАЛ Д. Стаматов – Варна

**Проф. д-р Татяна ХАДЖИЕВА**  
УМБАЛ Царица Йоанна – София

**Д-р Чавдар ЦВЕТКОВ**  
УМБАЛ Г. Странски – Плевен

**Д-р Яна БОЧЕВА**  
УМБАЛ Св. Марина – Варна

## СЪДЪРЖАНИЕ

<b>ВЪВЕДЕНИЕ</b> .....	5
<b>1. КЛИНИЧНО ПРЕДСТАВЯНЕ И МАРШРУТ НА ПАЦИЕНТА</b> .....	9
1.1. Симптоми и признаци при овариален карцином, карцином на Фалопиева тръба и първичен перитонеален карцином .....	9
1.2. Оценка на генетичен и фамилен риск за овариален карцином/карцином на гърда .....	12
1.3. Скрининг за овариален карцином .....	19
<b>2. ДИАГНОСТИЧНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ</b> .....	23
2.1. Образни изследвания .....	23
2.1.1. Ултразвукова диагноза.....	23
2.1.2. Компютър-томография и магнитнорезонансна томография.....	30
2.1.3. Позитронноемисионна томография с компютър-томография .....	37
2.2. Лабораторни изследвания .....	40

2.2.1. Туморни маркери за диагноза и мониториране на овариален карцином .....	40
2.3. Морфологични изследвания .....	46
2.3.1. Цитопатологична диагноза .....	46
2.3.2. Патологична диагноза и класификации .....	50
2.4. Генетични маркери при овариален карцином .....	61
2.5. Имунологичен профил на овариален карцином .....	66
<b>3. СТАДИРАНЕ</b> .....	<b>69</b>
3.1. TNM- и FIGO-стадиране .....	69
3.2. Оценка на общо състояние (пърформанс статус) .....	77
<b>4. ХИРУРГИЧНО ПОВЕДЕНИЕ</b> .....	<b>79</b>
4.1. Хирургия при първично ранна болест .....	79
4.2. Системна лимфаденектомия .....	85

4.3. Циторедуктивна хирургия при първично авансирала болест .....	89
4.4. Хирургия, съхраняваща фертилитета, при злокачествени овариални тумори .....	94
4.5. Хирургия при рецидивираща болест и палиативна хирургия .....	100
<b>5. СИСТЕМНА ЛЕКАРСТВЕНА ТЕРАПИЯ .....</b>	<b>103</b>
5.1. Неоадювантна химиотерапия .....	103
5.2. Адювантна интравенозна химио- и таргетна терапия .....	106
5.3. Химио- и таргетна терапия при рецидивираща болест .....	115
5.4. Интраперитонеална химиотерапия.....	123
<b>6. ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ.....</b>	<b>127</b>
6.1. Целокоремно облъчване .....	127
6.2. Палиативно лъчелечение при рецидивираща болест .....	131

<b>7. НАЙ-ДОБРИ ПОДДЪРЖАЩИ ГРИЖИ.....</b>	<b>135</b>
7.1. Контрол на симптоми.....	135
<b>8. ПОСЛЕДВАЩО НАБЛЮДЕНИЕ .....</b>	<b>139</b>
8.1. Алгоритъм за последващо наблюдение .....	139
8.2. Поведение при биохимична прогресия.....	143
8.3. Придържане към медицински стандарти, основани на доказателства – оценка и контрол .....	147

### ВЪВЕДЕНИЕ

Настоящото ръководство е консенсусно становище на мултидисциплинарен екип, включващ експерти в областта на овариален карцином от осем медицински специалности и техни национални браншови организации: Българско дружество по акушерство и гинекология, Българско дружество по патология, Българско онкологично дружество, Българска асоциация по радиология, Българско дружество по нуклеарна медицина, Българско дружество по генетика на човека, Българско дружество по клинична лаборатория и Гилдия на лъчетерапевтите в България.

Нуждата от национално ръководство за поведение при овариален карцином (включително карцином на Фалопиева тръба и първичен перитонеален карцином) е обусловена от клиничната му актуалност за световната и българската онкология. При пациенти от женски пол той се класира на пето място, характеризирайки се с висока годишна заболеваемост (в Европа – 65 538 новозаболели за година, 13.1/100 000) и смъртност (в Европа – 42 704 починали за година, 7.6/100 000). В България заболяемостта и смъртността от овариален карцином са по-високи от средните за Европа – съответно 17.9/100 000 и 8.0/100 000.<sup>1-3</sup>

Цел на ръководството е да представи съвременни алгоритми за клинично поведение при овариален карцином и някои редки неопителни малигнени овариални тумори в есенциална форма, адаптирана за медицинската практика в България.

Ръководството е предназначено за всички медицински специалности в България, които се занимават с различни направления на поведение при овариален карцином, карцином на Фалопиева тръба и първичен перитонеален карцином: акушер-гинеколози, патолози, радиолози, нуклеарни медици, медицински генетици, медицински онколози, лъчетерапевти, общопрактикуващи лекари, фармацевти и медицински сестри.

Документът има препоръчителен характер и никое негово становище не е задължително.

### МЕТОДИ

Ръководството за клинично поведение при овариален карцином е основано на доказателства и е структурирано в осем раздела. Всеки от тях е съставен най-малко от двама експерта, съдържа резюмиран литературен обзор върху съответния проблем и изцяло се позовава на медицина, основана на доказателства. В края на всеки раздел са дефинирани препоръки, описани с четири степени на препоръчителност (А, В, С и D) според Оксфордския център за медицина, основана на доказателства (CEBM)<sup>4</sup>, и към тях са добавени акценти за добра практика.

*Нива на доказателственост*

Ниво	Тип на доказателство
1	Доказателство, получено от системен обзор или рандомизирани проучвания.
2	Доказателство, получено от отделно рандомизирано проучване или наблюдателно проучване с драматичен ефект.
3	Доказателство, получено от нерандомизирани контролирани кохортни проучвания.
4	Доказателство, получено от серии на случаи, контроли на случаи или исторически контролирани проучвания.
5	Аргументи, основани на рутинна практика.

*Степени на препоръчителност*

Степен	Съвместимост с ниво на доказателственост
A	Съвместима с проучвания с ниво на доказателственост 1.
B	Съвместима с проучвания с ниво на доказателственост 2 или 3 <i>или</i> екстраполации* от проучвания с ниво на доказателственост 1.
C	Проучвания с ниво на доказателственост 4 <i>или</i> екстраполации от проучвания с ниво на доказателственост 2 или 3.
D	Ниво на доказателственост 5 <i>или</i> непоследователни или неубедителни проучвания на всяко ниво.

\* *Екстраполация* – използване на данни при възможност за клинично значими разлики в сравнение с оригиналната ситуация на проучването.



### Акценти за добра практика



Препоръки за най-добър подход, основани на клиничния опит на експертния борд.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Ledermann JA, et al. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013; 24 (Suppl. 6): vi24-32
2. Заболеваемост от рак в България, 2010. Български национален раков регистър. Ред. Н. Димитрова, М. Вуков, З. Валерианова. Том XXI, София, 2012
3. Ferlay J, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer* 2013; 49 (6): 1374-1403
4. Howick J, et al. The 2011 Oxford CEBM levels of evidence. Available at: [www.cebm.net/index.aspx?o=5653](http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653)

# 1 Клинично представяне и маршрут на пациента

## 1

## КЛИНИЧНО ПРЕДСТАВЯНЕ И МАРШРУТ НА ПАЦИЕНТА

**1.1. СИМПТОМИ И ПРИЗНАЦИ ПРИ ОВАРИАЛЕН КАРЦИНОМ,  
КАРЦИНОМ НА ФАЛОПИЕВА ТРЪБА И ПЪРВИЧЕН  
ПЕРИТОНЕАЛЕН КАРЦИНОМ***Божидар Славчев*

Цялата коремна кухина (висцерална и перитонеална част) е покрита с еднореден кубичен епител и в метаболитен и неопластичен аспект има еднотипна реакция. Перитонеален епителен карцином може да произхожда от всяка клетка от перитонеалната кухина; най-честа локализация е епителната покривка на яйчника (90%) и представлява 95% от овариалните тумори. От тях 2.5% са герминативни и 2.5% са от стромален произход; останалите 10% произхождат от перитонеалната покривка или оментума, докато яйниците са свободни или минимално засегнати.<sup>1, 2</sup> Карциногенезата в яйчниковия перитонеален епител не е напълно изяснена; предполага се, че постоянните процеси на руптура и възстановяване при всяка овулация са вероятният източник на мутации и малигнизация. Тези изменения първоначално се развиват от инвагиниран епител в участъци на овулация; по-нататък процесът прониква като в малка киста през капсулата на яйчника, разраства се повърхностно и се разпространява директно по перитонеалната повърхност. Многобройни бременности или продължително използване на контрацептива водят до периоди на блокиране на овулацията и редуцират честотата на овариален карцином (ОК). И трите карциномни локализации – ОК, карци-

ном на Фалопиева (маточна) тръба (КФТ) и първичен перитонеален карцином (ППК) притежават аналогична характеристика: (1) дълбоко разположение в човешкото тяло и подчертан интраперитонеален растеж и дисеминация; (2) еднотипна симптоматология и клинична еволюция; (3) еднотипно стадирание и хирургична тактика; (4) еднотипна чувствителност и ефективност на химиотерапия.<sup>3, 4</sup>

**Симптоми и признаци.** Традиционното схващане е, че симптоматиката на ОК са признак на напреднал процес, но съществуват убедителни данни, че повечето пациенти имат ранна манифестация. Тези симптоми са неспецифични, широко са разпространени в общата популация и имат подчертано значение при по-възрастни пациенти (над 50 години) и при семейна обремененост.<sup>5</sup> Поради това, че разпространяването на ОК се основава изключително на интраперитонеална дисеминация, основните признаци са коремни и тазови болки, констипация, често уриниране, диария, подуване на корема и умора. Менструални отклонения са необичайни и се наблюдават при по-млади пациентки. При напреднал ОК са налице асцит и абдоминални маси с увеличени коремни размери, подуване на корема, гадене, анорексия, диспепсия и кахексия. Разпространението на процеса през диафрагмата в плевралната кухина се манифестира с плеврални изливи (по-често вдясно), диспнея и позитивно цитологично изследване. Може да се открие ингвинална, аксиларна или супраклавикуларна лимфаденомегалия или метастаза в областта на пъпа (Sister Mary Joseph nodule). Като първа диагноза или в процеса на лечение понякога се наблюдава чревна непроходимост (с гадене, повръщане и абдоминални болки), а като признак на прогресираща болест и по-рядко на сравнения може да персистира обстипация. Тънкочревните обструкции са по-чести от дебелочревните или стомашните. През последните десетилетия, с масовото навлизане на висококвалифицирани диагностични методи, диагнозата на ОК се предшества от минимална или липсваща симптоматика.

**Оценка на риск.** През последните 10 години са натрупани доказателства за повишен риск от ОК. Пациентки с първа степен родство имат 3.6 пъти по-висок риск в сравнение с общата популация и при двама или повече роднини с ОК, от които поне един е от първа степен, рискът нараства до 50%.<sup>6</sup> Рискът корелира с гърда/яйчник карциномен синдром, свързан с промени в хромозома 17q (*BRCA1*) и хромозома 13q (*BRCA2*), и с наследствен неполипозен колоректален карциномен синдром (синдром на *Lynch II*), свързан с *βMLH1*-, *βMSH2*- и *βPMS2*-мутации.<sup>7-9</sup> Този фамилен ОК възниква в по-ранна възраст и има по-добра преживяемост в сравнение с общата популация. Проблемите около оценката на повишен риск поставят четири въпроса с противоречиви заключения: (1) извършване на профилактична оофоректомия при жени в рискови групи; (2) скринингови тестове при високорискови групи; (3) генетични тестове при застрашени групи; (4) профилактични схеми при високорискови групи (орални контрацептиви с продължителен прием редуцират риск от ОК с 50%).<sup>6</sup>

**Възможности за ранна диагноза.** Mayo Clinic Staff предлага програма за самонаблюдение, съдържаща комбинация от девет неспецифични признака, които насочват пациентката към диагностично уточняване за потенциален ОК.<sup>10</sup> Налице са анализи за

потенциално подобряване на ранната диагноза при ОК, справедливо наричан „тих убиец – the silent killer“. Едно проучване на 1 725 пациентки с ОК установява, че повечето имат симптоми, пренебрегнати от жените или от общопрактикуващите лекари<sup>11</sup>; при стадии I и II най-често се регистрира подуване на корема или болка, диспепсия, често уриниране, запек; поради неспецифичността им 22% от симптомите са пренебрегнати и 30% са насочени към погрешна диагноза; тазов преглед е извършен при две трети от случаите, а диагностично забавяне с повече от три месеца е регистрирано в 45%. В две системни проучвания<sup>12, 13</sup> при 93% от пациентките са налице дългосрочни предвариелни симптоми (коремни болки, подуване на корем, абдоминална маса, полакиурия, генитално кървене, загуба на апетит), но от друга страна, само 0.23% от жените със симптоматика (1 от 500) действително имат ОК. Съществуват подобрени схеми за оценка (Goff symptom index 2007 и др.)<sup>13-15</sup>, които синтезират препоръките за спешност по следните признаци: (1) асцит или тазова находка; (2) пациентки над 50-годишна възраст с подуване на корема, усещане за пълнота, болки в корема, полакиурия над 12 пъти дневно; (3) загуба на тегло, уморяемост, чревни отклонения; (4) повторен преглед при персистенция; (5) пациентки над 50-годишна възраст с чревна симптоматика през последните 12 месеца.

<b>A</b>	При пациенти с фамилна история за овариален карцином (двама или повече роднини, от които поне един от първа степен) се препоръчва медикогенетична консултация.
<b>B</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ При симптоматични пациенти (коремно подуване или болка, диспепсия, полакиурия, запек) и положително физикално изследване (коремна маса, асцит) се препоръчва незабавно насочване към гинеколог.</li> <li>■ Установяването на един или комбинация от локални коремни симптоми и находки предполага, но не доказва наличие на овариален карцином.</li> </ul>



Всеки пациент с неспецифични оплаквания, подозрителни за овариален карцином, трябва да бъде насочен от общопрактикуващия лекар към гинеколог.

## ЛИТЕРАТУРА

1. James TT. Ovarian and Fallopian Tubes Clinical Oncology. 3<sup>rd</sup> edition. Pennsylvania 2004: 2312-2345
2. Ledermann JA, et al. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013; 24 (Suppl. 6): vi24-32
3. Заболеваемост от рак в България, 2010. Български национален раков регистър. Ред. Н. Димитрова, М. Вуков, З. Валерианова. Том XXI, София, 2012
5. Ovarian Cancer: the recognition and initial management of ovarian cancer. NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) 2011; p. 16
6. Piver MS, et al. Familial ovarian cancer: a report of 658 families from the Gilda Radner Familial Ovarian Cancer Registry (1981-1991). *Cancer* 1993; 71: 582-588
7. Buller RE, et al. Familial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1993; 51: 160-166
8. Watson P, et al. The clinical features of ovarian cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gynecol Oncol* 2001; 82: 223-228
9. Boyd J, et al. Clinicopathologic features of BRCA-linked and sporadic ovarian cancer. *JAMA* 2000; 283: 2260-2265
10. What you need to know about ovarian cancer. National Cancer Institute. Available at: [www.cancer.gov/cancertopics/wyntk/ovary](http://www.cancer.gov/cancertopics/wyntk/ovary). Accessed Sept. 21, 2012
11. Goff BA, et al. Ovarian carcinoma diagnosis. *Cancer* 2000; 89 (10): 2068-2075
12. Bankhead CR, et al. Symptoms associated with diagnosis of ovarian cancer: a systematic review. *BJOG* 2005; 112: 857-865
13. Hamilton W, et al. Risk of ovarian cancer in women with symptoms in primary care: population based case-control study. *BMJ* 2009; 339: b2998
14. Goff BA, et al. Development of an ovarian cancer symptom index: possibilities for earlier detection. *Cancer* 2007; 109: 221-227
15. Rossing MA, et al. Predictive value of symptoms for early detection of ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102: 222-229

## 1.2. ОЦЕНКА НА ГЕНЕТИЧЕН И ФАМИЛЕН РИСК ЗА ОВАРИАЛЕН КАРЦИНОМ/КАРЦИНОМ НА ГЪРДА

Милка Георгиева, Драга Тончева

Наследственият синдром за тумори на гърда/яйчници е свързан основно с карцином на гърда и овариален карцином (ОК), вкл. на Фалопиева тръба (КФТ) и първичен перитонеален карцином (ППК).

**Фамилна история, фактори и оценка на риск.** В сравнение със спорадичните ОК и карцином на гърда (КГ) синдромът на фамилен ОК/КГ (НВОС) се случва в ранна възраст (под 50 години), туморите често са билатерални, засягат повече членове от семейството, вкл. КГ при мъже, и има по-високо предразположение при специфични етноси, като популацията на евреи Ашкенази.<sup>1,2</sup> Жени с фамилна история за КГ имат два пъти по-висок риск от нормалната популация за КГ през живота си. Идентифициране на индивиди с висок риск за развитие на ОК/КГ позволява ранно откриване на туморни формации и дава възможности за профилактична мастектомия и/или оофоректомия, или друго лечение.<sup>3</sup> Овариален карцином и КГ показват фамилна наследственост поради споделена околна среда или наследствени гени с ниска честота, което води до умерен риск.<sup>4</sup> При около 5-10% от случаите с КГ и 10-15% с ОК в резултат на генетично предразположение, дължащо се на специфични генетични мутации, значително се увеличава индивидуалният риск за развитие на тези тумори.<sup>5</sup> Синдромът НВОС се дължи главно на мутации в гени *BRCA1* и *BRCA2*, въпреки че са открити патогенни варианти и в други гени. Това е забелязано поради по-висока честота на ОК и/или КГ, наблюдавана при няколко други синдрома, като *Li-Fraumeni*, *Cowden*, *Peutz-Jeghers* и анемия на *Fanconi*, причинени от мутации респективно в гени *TP53*, *PTEN* и *STK11 FANC*.

**Предиктивни модели.** Създадени са няколко вероятностни модела за изчисляване на риска от ОК и КГ и предвиждане на вероятността от намиране на мутации в *BRCA* преди теста. Тези модели включват: (i) *BRCAPRO* – най-широко използван и валидиран модел, (ii) *IBIS* модел, известен още и като *Tyrrer-Cuzick* модел, и (iii) *BOADICEA*. Всеки от тях има ограничения и липсват достатъчни сравнителни доказателства, за да се препоръча един модел пред друг.<sup>6-8</sup>

**Оценка на генетичен риск.** Наследственият КГ/ОК се унаследява автозомно-доминантно и е с висока, макар и непълна, честота. Докладвани са мутации в много гени, които значително увеличават вероятността за развитие на КГ при отделния индивид.<sup>9</sup> Герминативните мутации в най-често срещаните високопенетрантни гени *BRCA1* и *BRCA2* осигуряват най-висок относителен риск – около 10 до 20 пъти.<sup>10,11</sup> Наследствените *BRCA1*- и *BRCA2*-мутации са причина за около 25-60% от наследствения КГ и 11-39% от наследствения ОК.<sup>4,2,12</sup> И други гени участват в ОК/КГ и въпреки че индивидуалните мутации в тях причиняват малка част от унаследените карциноми, комбинацията от гени варианти с умерена и слаба честота могат да са отговорни за значителна част от тези наследствени тумори.<sup>13</sup> Гени, свързани с други синдроми (*Li-Fraumeni* и *Cowden*), мутирани и доминантно унаследени, могат да доведат до предразположение към ОК и/или КГ с умерена честота. Карциномът на гърда в ранна възраст е основен компонент в синдрома на *Li-Fraumeni* и мутациите в свързания с него ген *TP53* водят до 10-20 пъти увеличен риск за развитие на билатерален КГ или ОК. Индивиди със синдром на *Cowden*, причинен от мутации в ген *PTEN*, имат 50% доживотен риск за КГ и 5-10% за ендометриален карцином. Синдромът на *Peutz-Jeghers*, резултат от мутации в ген *STK11*, може да достигне честота на КГ от 32% до 60-годишна възраст. *RAD51C* е тумор-супресорен ген с роля в ДНК-репарацията; мутира при около 1-5% от индиви-

дите с фамилна история за КГ и ОК. *CDH1*-мутациите водят до по-висока честота на КГ, но не и на ОК.<sup>14-17</sup>

**Генетично тестване.** В повечето центрове процесът за оценка на генетичния риск включва три стъпки: (i) консултация преди тестване (pre-test counseling), (ii) генетично тестване и (iii) консултация след тестване (post-test counseling). Целта на консултацията преди теста е да предостави оценка на генетичния риск за индивида, базиран на неговата персонална и фамилна история, и да обсъди възможностите за включване и начините за генетично тестване. Консултацията след тестване дава възможност за

Таблица 1. Типове клинично тестване за *BRCA*-мутации.

Тест	Описание
Подробно тестване Comprehensive testing	Генно секвениране на цялата дължина на <i>BRCA1</i> и <i>BRCA2</i> и петорен панел от специфични големи преустройства.
Тестване на единично място Single site testing	Една специфична генна мутация, когато мутацията вече е идентифицирана в семейството
Панел за много места Multisite panel	Три специфични генни промени, характерни за потекло от евреи Ашкенази

Ръководствата препоръчват мутационното тестване да започва при роднина с известен *BRCA1*-свързан тумор, включително и мъжки роднини, и да се определи дали се

преглеждат информацията за синдромите за ОК/КГ така, че пациентите да разберат и асимилират резултатите си и да са в състояние да изберат от наличните възможности за снижение на риска.<sup>18</sup>

**Генетични тестове за откриване на *BRCA1*- и *BRCA2*-мутации.** Достъпни са няколко типа тестове: (i) тест, който търси известна мутация в някой от гените (т.е. мутация, която вече е идентифицирана в друг член от семейството) и (ii) тестове, които търсят всички възможни мутации в двата гена. За мутационните тестове е необходима ДНК (проби от слюнка или кръв) (Табл. 1).

сегрегира клинично значима мутация в семейството преди тестване на индивидите без тумори.<sup>19</sup>

Приблизително 12% от семействата с висок риск, но без *BRCA1*- и *BRCA2*-мутации в кодиращия район, могат да имат други клинично значими геномни преустройства. Много от тези мутации могат да се тестват за *BRCA*-преустройства, вече наличен като следваща стъпка в тестването.<sup>1</sup> Не се препоръчва тестване на деца, дори тези с фамилна история, предполагаща *BRCA1*- или *BRCA2*-мутация, поради липса на стратегии, снижаващи риска, който и без това е изключително нисък; след като станат възрастни, те могат да поискат генетична консултация за необходимост от генетичен тест.

*Тестови резултати.* Позитивен резултат показва, че индивидът е унаследил известна вредна мутация в *BRCA1* или *BRCA2* и притежава повишен риск за развитие на определени тумори, но не може да каже дали действително ще развие тумор и кога. Много жени, наследили вредна *BRCA1*- или *BRCA2*-мутация, никога не развият КГ или ОК. Позитивният резултат има също и важни здравни и социални приложения за членовете на семейството, вкл. и за следващите генерации. За разлика от повечето други медицински изследвания, генетичните дават информация не само за тествания индивид, но и за неговите роднини: (i) мъже и жени, които наследяват вредни *BRCA1*- или *BRCA2*-мутации, независимо дали развият тумори, могат да ги предадат на децата си; всяко дете има 50% шанс за наследяване на родителската мутация; (ii) когато някой е унаследил вредна *BRCA1*- или *BRCA2*-мутация, това означава, че всеки от неговите братя или сестри имат 50% шанс също да са я унаследили. По-трудно е да бъде интерпретиран негативен резултат, защото значението му зависи отчасти и от фамилната история на индивида: (i) ако близък роднина на тествания индивид (първа или втора степен) е носител на вредна *BRCA1*- или *BRCA2*-мутация, негативният резултат означава, че пациентът не е носител на вредна мутация и не може да я предаде на поколението си; такъв тест се нарича *истински негативен* и предсказва риск за тумор,

равен на общата популация; (ii) ако тестваният индивид има фамилна история, която предполага възможност от наличие на вредна мутация в *BRCA1* или *BRCA2*, но такава не е открита в семейството, негативният резултат не е толкова ясен. Вероятността генетичният тест да пропусне известна вредна *BRCA1*- или *BRCA2*-мутация е много малка, но съществува. Освен това, откриват се нови *BRCA1*- или *BRCA2*-мутации и все още не са идентифицирани всички потенциално вредни варианти. Затова е възможно индивид с негативен резултат да има в действителност неидентифицирана, но засега неизвестна вредна *BRCA1*- или *BRCA2*-мутация. Понякога генетичният тест намира промени в *BRCA1* или *BRCA2*, които преди не са свързани с тумор; този тип резултат може да се опише като двусмислен/неопределен (с неясна значимост, *genetic variant of uncertain significance – VUS*), защото не е известно дали генетичната промяна повлиява риска от развитие на тумор. Резултати от едно проучване показват, че 10% от жените, подложени на *BRCA*- или *BRCA2*-мутационен тест, имат този тип неясен резултат.<sup>20</sup>

*Приложение на генетичните тестове за прогноза и лечение на КГ и ОК.* В голям брой проучвания са изследвани възможни разлики между КГ и ОК, свързани с генетично тестване на *BRCA1*- или *BRCA2*-мутации, и тумори, които не са свързани с тях. Има доказателства, че за дълъг период от време жените, носители на тези мутации, е вероятно да развият втори тумор в същата гърда (ипсилатерален) и в другата гърда (контралатерален), отколкото тези без мутации. Поради това при някои жени с карцином в едната гърда, носители на вредна *BRCA1*- или *BRCA2*-мутация, се избира билатерална мастектомия, дори и да са кандидати за операция, съхраняваща гърдата. Тъкмо поради повишен риск за втори КГ някои ръководства препоръчват генетичен тест при жени с КГ в ранна възраст и при тези, чиято фамилна история е съвместима с мутация в един от вредните гени. Също така при пациентки с КГ, носители на вредна мутация, е

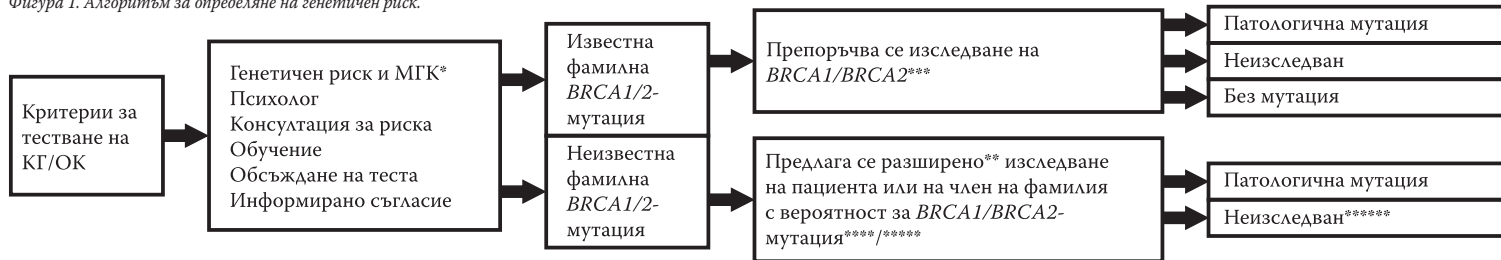


по-вероятно туморът да е тринегативен, т.е. с по-лоша прогноза от другите. Друго проучване установява, че между жени с ОК тези с вредна мутация в *BRCA1* или *BRCA2* е по-вероятно да имат петгодишна преживяемост, отколкото пациенти без такава мутация; най-добра прогноза имат пациенти с *BRCA2*-мутация.<sup>21</sup> Тъй като продуктите на гени *BRCA1* и *BRCA2* участват в процеса на ДНК-репарация, се предполага, че туморни клетки с вредна мутация са по-чувствителни към ДНК-увреждащи противотуморни агенти като *cisplatin*. В предклинични и клинични проучвания се установява, че PARP-инхибиторите, блокиращи репарацията на ДНК, задържат растежа на туморните клетки с *BRCA1* или *BRCA2*-мутации.

*Съвременна клинична практика.* Ръководствата препоръчват мутационно тестване само ако индивидът има лична или фамилна история за тумор, показващ наследствено

предразположение – само тогава тестът може да бъде адекватно интерпретиран и да подпомогне терапията.<sup>22</sup> За жени без тумор или роднини с известна *BRCA*-мутация интегрираният клиничен процес обикновено включва серия от следните последователни стъпки: (1) стратифициране на риска и изпращане за генетична консултация; (2) генетична консултация за жени с идентифициран висок риск, основан на информация от фамилна история; (3) *BRCA*-мутационен тест за жени или техни роднини с висок фамилен риск; (4) интервенции за снижение на риска, основани на полза, вреда и предпочитания на пациента. В практиката тези стъпки могат да не са последователни или ясно дефинирани.<sup>23</sup> Алгоритъм за определяне на генетичен риск е представен на *Фиг. 1.*

*Фигура 1. Алгоритъм за определяне на генетичен риск.*



\* Препоръчва се медикогенетично консултиране (МГК) от лекар със специалност по медицинска генетика преди и след провеждане на генетично изследване на пациенти, които покриват критериите за наследствен синдром

\*\* Подробно генетично изследване включва секвениране на *BRCA1/BRCA2* и изследване на големи геномни преустройства; генетично изследване на *BRCA1/BRCA2* не се препоръчва на лица под 18 години

\*\*\* При евреи Ашкенази, освен тест за фамилна мутация, допълнително се предлага изследване на трите специфични мутации за тази популация

\*\*\*\* Изследване на здрав член на фамилия, когато няма достъпен болен

\*\*\*\*\* При повече от един болен член на фамилията първо се преценява най-младата възраст при поставяне на диагноза, билатерална локализация, множество карциноми, ОК и най-близък болен родственик до пробанда; ако няма жив член на фамилията с КГ или ОК, предлага се генетично изследване първо на член на семейството от първа или втора степен на родство с болен с карцином, свързан с *BRCA1/BRCA2*-мутация (простата, панкреас, меланом)

\*\*\*\*\* Ако не се открие мутация, допускат се други наследствени карциноми на гърда и яйчник като синдром на *Li-Fraumeni* (*LIFR-1*) и/или синдром на *Cowden* (*COWD-1*)

\*\*\*\*\* При неинформативен вариант (без ясно клинично значение, VUS) се прави справка с изследвания, които могат да помогнат за определяне на функцията на варианта

**Нови маркери.** Според резултати от 13 нови публикации в *Nature Genetics*, *PLOS Genetics* и др. идентифицирани са повече от 80 нови генетични маркери, свързани

с увеличен риск за КГ, ОК и простатен карцином (ПК). Проект COGS (*Collaborative Oncological Gene-environment Study*) представя нови открития, характеризиращи генетичните основи на КГ, ОК и ПК. Това е проект, финансиран от Европейски съюз и представляващ колаборация между четири консорциума за детайлни изследвания на генетиката на тези хормонално-зависими тумори; анализирана е генетична информация от 100 000 пациенти с КГ, ОК и ПК и 100 000 здрави контроли от общата популация; намерени са разлики, които спомагат за установяване на риска от тези тумори; открити са 49 нови маркера за риск от КГ, 26 маркера за риск от ПК и 8 маркера за риск от ОК. Изследванията потвърждават наличие на геномни райони на предразположение – общи за КГ, ОК и ПК. Създава се чип втора генерация (*OncoChip*), който ще се базира на тези и нови изследвания върху 600 000 пациенти, селектирани за пет туморни типа – КГ, ОК, ПК, колоректален и белодробен карциноми (*Nature Genetics*, 2013, *iCOGS*). Напоследък се въвеждат нови тестови панели с нова генерация секвениране (NGS) за КГ, ОК и други тумори, предвидени за индивиди, негативни за *BRCA1/2* или с фамилна история за повече от един синдром. Тестовете включват различни, но в голяма степен припокриващи се гени: *ATM*, *BARD1*, *BRIP1*, *CDH1*, *CHEK1/2*, *MLH1*, *MSH2/6*, *MUTYH*, *NBN*, *PALB2*, *PTEN*, *RAD50*, *RAD51B,C,D*, *STK11* и *TP53*. Ограниченията са неизвестен процент VUS, несигурност за ниво на риска, свързан с тези гени и липса на ясни препоръки за управление на риска при носители на някои от тези мутации. Поради сложността и лимитираните данни за клиничната полза тези мултигенни панели се препоръчват само след консултация със специалист по туморна генетика.

**A**

- При жени с близки родственици (първа или втора степен) с карцином на гърда или овариален карцином се препоръчва скрининг с един от предиктивните модели за идентифициране на фамилна история, свързана с: (1) увеличен риск за потенциално вредни мутации в гени *BRCA1* или *BRCA2*; (2) синдром на карцином на гърда/овариален карцином в ранна възраст (под 50 години).
- При жени с повишен риск за потенциално вредни *BRCA*-мутации се препоръчва медикогенетична консултация и обсъждане за *BRCA*-тестване.
- Не се препоръчва генетична консултация или рутинно *BRCA*-тестване при жени, чиято фамилна история не е свързана с повишен риск за потенциално вредни *BRCA*-мутации.
- Не се препоръчва генетично тестване на деца, дори и тези с фамилна история, предполагаща *BRCA1*- или *BRCA2*-мутация.
- При фамилна анамнеза и известна вредна *BRCA*-мутация се препоръчва *BRCA1/BRCA2*-тестване на пациента за специфична фамилна мутация.
- При фамилна анамнеза и неизвестна *BRCA*-мутация се препоръчва: (1) изследване на пациента чрез пълно секвениране и тестване за големи геномни преустройства; (2) при негативен резултат – изследване на член от семейството с най-висока вероятност за мутация с цел потвърждаване на истински негативен резултат от теста на пациента.



- *Генетично изследване на пациенти и здрави лица с фамилна обремененост за овариален карцином и карцином на гърда се предлага след консултация с лекар, специалист по медицинска генетика.*
- *Резултатите от генетичните тестове се интерпретират от мултидисциплинарен екип, включващ специалности по молекулярна биология, медицинска генетика и клинична патология.*

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Petrucelli N, et al. *BRCA1 and BRCA2 Hereditary Breast and Ovarian Cancer*. In: Pagon RA, Adam MP, Bird TD, Dolan CR, Fong C-T, and Stephens K, editors. *GeneReviews™*, Seattle (WA): University of Washington, Seattle, 2013
2. Pruthi S, et al. Identification and Management of Women with *BRCA* Mutations or Hereditary Predisposition for Breast and Ovarian Cancer. *Mayo Clinic Proceedings* 2010; 85: 1111-1120
3. Smith EC. An Overview of Hereditary Breast and Ovarian Cancer Syndrome. *JMWH* 2012; 57: 577-584

4. Berliner JL, et al. NSGC Practice Guideline: Risk Assessment and Genetic Counseling for Hereditary Breast and Ovarian Cancer. *J Genet Counsel* 2012; 22: 155-163
5. Marchina E, et al. BRCA1 and BRCA2 genetic test in high risk patients and families: counselling and management. *Oncol Reports* 2010; 24: 1661-1667
6. Antoniou AC, et al. Predicting the likelihood of carrying a BRCA1 and BRCA2 mutation: validation of BOADICEA, BRCAPRO, IBIS, Myriad and the Manchester scoring system using data from UK genetics clinics. *J Med Genet* 2008; 45: 425-431
7. Gómez García EB, et al. A method to assess the clinical significance of unclassified variants in the BRCA1 and BRCA2 genes based on cancer family history. *Breast Cancer Res* 2009; 11 (1): R8
8. Goldgar DE, et al. Genetic evidence and integration of various data sources for classifying uncertain variants into a single model. *Hum Mutat* 2008; 29 (11): 1265-1272
9. Tan DS, et al. Hereditary breast cancer: from molecular pathology to tailored therapies. *J Clin Pathol* 2008; 61 (10): 1073-1082
10. Miki Y, et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science* 1994; 266 (5182): 66-71
11. Wooster R, et al. Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. *Nature* 1995; 378 (6559): 789-792
12. Meindl A, et al. Hereditary breast and ovarian cancer: new genes, new treatments, new concepts. *Dtsch Arztebl Int* 2011; 108 (19): 323-330
13. Turnbull C and Rahman N. Genetic predisposition to breast cancer: past, present, and future. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2008; 9: 321-345
14. Hearle N, et al. Frequency and spectrum of cancers in the Peutz-Jeghers syndrome. *Clin Cancer Res* 2006; 12 (10): 3209-3215
15. Eng C. Will the real Cowden syndrome please stand up: revised diagnostic criteria. *J Med Genet* 2000; 37 (11): 828-830
16. Lim W, et al. Relative frequency and morphology of cancers in STK11 mutation carriers. *Gastroenterology* 2004; 126: 1788-1794
17. Pennington KP and Swisher EM Hereditary ovarian cancer: beyond the usual suspects. *Gynecol Oncol* 2012; 124: 347-353
18. Riley BD, et al. Essential elements of genetic cancer risk assessment, counseling and testing: updated recommendations of the National Society of genetic counselors. *J Genet Counsel* 2012; 21: 151
19. Chen S, Parmigiani G. Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. *J Clin Oncol* 2007; 25 (11): 1329-1333
20. Peshkin BN, et al. BRCA1/2 testing: Complex themes in result interpretation. *J Clin Oncol* 2001; 19 (9): 2555-2565
21. Bolton KL, et al. Association between BRCA1 and BRCA2 mutations and survival in women with invasive epithelial ovarian cancer. *JAMA* 2012; 307 (4): 382-390
22. American College of Medical Genetics. Genetic susceptibility to breast and ovarian cancer: Assessment, counseling, and testing guidelines. Bethesda, MD: American College of Medical Genetics; 1999. Available at: [www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK56955/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK56955/)
23. Nelson HD, et al. Risk assessment, genetic counseling, and genetic testing for BRCA-related cancer: Systematic review to update the U.S. Preventive Services Task Force Recommendation. Evidence Synthesis No. 101. AHRQ Publication No. 12-05164-EF-1. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2013

**1.3. СКРИНИНГ ЗА ОВАРИАЛЕН КАРЦИНОМ***Галина Чакалова, Стефан Иванов*

**Популационен скрининг.** Не се извършват рутинни скринингови прегледи за ранно откриване на овариален карцином (ОК). Рандомизирано проучване на 78 216 жени на възраст от 55 до 74 години с годишен скрининг чрез серумен туморен маркер СА125 в продължение на 6 години и трансвагинален ултразвук в продължение на 4 години не показва достатъчно добри резултати. Сред жени в общото население на САЩ едновременният скрининг с СА125 и трансвагинален ултразвук в сравнение с обичайните прегледи не намалява смъртността от ОК. След фалшиво положителен скринингов тест провеждането на диагностична процедура е свързано с усложнения.<sup>1</sup> Проучване, в което са включени СА125, HE4, транстиретин, СА15-3 и СА72.4 с цел определяне на най-добър биомаркер за скрининг, показва, че СА125 остава най-добър биомаркер за скрининг на ОК.<sup>2</sup> Дори добавяне на седем биомаркера към СА125 не подобрява чувствителността за предклинична диагностика при жени с фамилна анамнеза в сравнения със самостоятелно изследване на СА125.<sup>3</sup> Изследване, което включва 37 293 безсимптомни жени на възраст 50 и повече години и на жени на възраст 25 и повече години с доказана фамилна анамнеза за ОК е извършван годишен ехографски скрининг; резултатите показват повишено откриване на начален карцином и увеличаване на петгодишната преживяемост без тумор.<sup>4</sup> Едно проспективно мултицентрово проучване за скрининг на 3 238 жени без фамилна анамнеза за карцином на гърда (КГ) или ОК, които са в менопауза на възраст от 50 до 74 години, в течение на осем години съществува ежегодно изследване на СА125; въз основа на резултати от Risk of Ovarian Cancer Algorithm (ROCA) жените са разделени на подгрупи: (i) подлежат на следващо

годишно изследване със СА125 (нисък риск), (ii) повторение на СА125 след 3 месеца (междинен риск) или (iii) извършване на трансвагинална ехография и насочване към онкогинеколог (висок риск); въз основа на клинични констатации и трансвагинална ехография онкогинекологът взема решение дали да се пристъпи към операция, или не; под 1% са случаите, когато се налага трансвагинална ехография. Комбинацията на ROCA-критерии с последваща трансвагинална ехография, като индикации за операция, има специфичност – 99.7% и доказва добра стратегия за скрининг на жени над 50-годишна възраст.<sup>5</sup> В друго проучване (UKSTOCS) е потвърдено, че ROCA има значителен ефект като скрининг за ОК.<sup>6</sup>

Друг туморен маркер за ОК е HE4; специфичността му е по-висока от СА125 (85 срещу 80%), но чувствителността на СА125 е по-висока (90 срещу 80%). Установено е, че комбинирането на HE4 и СА125 е по-добър инструмент за скрининг на ОК.<sup>7</sup> ROMA-INDEX е серумен тест, който комбинира HE4, СА125 и менопаузален статус и се използва за определяне на риска от злокачествено заболяване при жени с аднексиални туморни формации и за стратификация на риска; точковата система показва отлични диагностични възможности за детекция на епителен ОК при постменопаузалните жени, но не и при пременопаузални пациентки.<sup>8</sup>

**Опортюнистичен скрининг.** При индивиди с доказана *BRCA1/BRCA2*-мутация се препоръчва риск-редуцираща хирургия – двустранна салпинго-оофоректомия, но съотношението полза-риск подлежи на дискусия, като се има предвид хирургичният риск, лечението на симптомите на менопауза, нарушаването на репродуктивните възможности, психосоциалните аспекти и качеството на живот.<sup>9</sup> При жени, които не са подложени на риск-редуцираща хирургия, се препоръчва извършване на трансваги-

нална ехография и СА125 през 6 месеца. Скринингът за ранна диагноза на ОК следва да започне на 30 години или от 5 до 10 години преди възрастта на установеният ОК на член на семейството.<sup>9</sup> Ретроспективни проучвания показват, че годишен скрининг с трансвагинална ехография и нива на СА125 не е ефективна стратегия за ранна диагноза на ОК, както и риск-редуцираща хирургия (двустранна салпинго-оофоректомия)<sup>10, 11</sup>, и поради тези причини се търсят и други методи. В едно проучване с течено-базирани цитонамазка от маточна шийка се изолират присъстващи туморни клетки от карцином на ендометриум или ОК и чрез оценка на ДНК се откриват соматични мутации<sup>12</sup>; авторите смятат, че трябва да се направят подобрения, преди този тест да се приложи в рутинната клинична практика.

Доказана е връзка между индекс на телесна маса (ВМІ) и смъртност от ОК; в голямо проспективно кохортно изследване е установено, че при по-висок ВМІ ( $\geq 35.0$ ) се наблюдава повишен риск от смърт.<sup>13</sup> Друго проспективно проучване на 70 258 жени подкрепя хипотезата, че общото затлъстяване допринася за етиологията на епител-

ния ОК.<sup>14</sup> На базата на 15 случай-контрола проучвания е установена не само връзка на ВМІ с развитие на ОК, но и зависимост с хистологични подвидове – връзка със серозен карцином с гранична малигненост и с инвазивен ендометриоиден и муцинозен карцином. При инвазивен серозен карцином на жени в пременопауза е установена корелация на ВМІ с тумор с ниска диференциация.<sup>15</sup> Всичко това налага схващането, че скринингът за ОК има предимства при жени с висок риск.<sup>16</sup> Основание за провеждане на опортюнистичен (селективен) скрининг при жени с особено висок риск е фамилната обремененост<sup>17</sup>: около 5-10% от индивидите с ОК или карцином на гърда (КГ) имат болна майка или сестра, а над 20% – болен родственик от първа или втора степен. При болни с КГ в миналото и фамилна анамнеза за карцином следва активно проследяване на яйчниците.<sup>18</sup> Проследяването на жени с риск за ОК се осъществява преди всичко с вагинална ехография и изследване на СА125.<sup>16, 19</sup> Несъмнена е необходимостта от откриване на мутации в гени *BRCA1* и *BRCA2* – перспективен генетичен скринингов метод за установяване на рискови жени за ОК.<sup>20</sup>

<b>В</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Препоръчва се скринингът за ранна диагноза на фамилен овариален карцином да започне на 30-годишна възраст или от 5 до 10 години преди възрастта на установения овариален карцином на член на семейството.</li> <li>■ Не се препоръчва провеждане на популационен скрининг.</li> </ul>
<b>С</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ При жени с доказана <i>BRCA1/BRCA2</i>-мутация се препоръчва обсъждане на риск-редуцираща хирургия – двустранна салпинго-оофоректомия.</li> <li>■ При отсъствие на фамилна история се препоръчва провеждане на скрининг при жени с висок индекс на телесна маса (<math>\geq 35.0</math>).</li> <li>■ При жени с фамилна история за овариален карцином и/или <i>BRCA1/BRCA2</i>-мутация се препоръчва извършване на опортюнистичен скрининг чрез трансвагинална ехография и серумен СА125.</li> </ul>



- **Задължителна е целенасочена анамнеза за установяване на жени с фамилна история за овариален карцином и карцином на гърда, които да бъдат включени в скринингова програма.**
- **При индивиди с фамилна история за овариален карцином и карцином на гърда са необходими медикогенетични консултации и организиране на скрининг.**

## ЛИТЕРАТУРА

1. Buys SS, et al. Effect of screening on ovarian cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2011; 305 (22): 2295-303
2. Cramer DW, et al. Ovarian cancer biomarker performance in prostate, lung, colorectal, and ovarian cancer screening trial specimens. *Cancer Prev Res (Phila)* 2011; 4 (3): 365-374
3. Moore LE, et al. Proteomic biomarkers in combination with CA 125 for detection of epithelial ovarian cancer using prediagnostic serum samples from the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial. *Cancer* 2012; 118 (1): 91-100
4. van Nagell JR Jr, et al. Long-term survival of women with epithelial ovarian cancer detected by ultrasonographic screening. *Obstet Gynecol* 2011; 118 (6): 1212-1221
5. Lu KH, et al. A prospective U.S. ovarian cancer screening study using the risk of ovarian cancer algorithm (ROCA). *J Clin Oncol* 2010; 28 (15): 5003
6. Pinsky PF, et al. Potential effect of the risk of ovarian cancer algorithm (ROCA) on the mortality outcome of the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) trial. *Int J Cancer* 2013; 132 (9): 2127-2133
7. Ghasemi N, et al. HE4 combined with CA125: favorable screening tool for ovarian cancer. *Med Oncol* 2014; 31 (1): 808
8. Molina R, Escudero JM. HE4 a novel tumour marker for ovarian cancer: comparison with CA 125 and ROMA algorithm in patients with gynaecological diseases. *Tumour Biol* 2011; 326: 1087-1095
9. Genetic/Familial High-risk Assessment: Breast and Ovary. NCCN Guidelines, Version 4.2013. Available at: www.nccn.com
10. Evans DG, et al. Screening for familial ovarian cancer: poor survival of BRCA1/2 related cancers. *J Med Genet* 2009; 46 (9): 593-597
11. Woodward ER, et al. Annual surveillance by CA125 and transvaginal ultrasound for ovarian cancer in both high-risk and population risk women is ineffective. *BJOG* 2007; 114 (12): 1500-1519
12. Kinde I, et al. Evaluation of DNA from the Papanicolaou test to detect ovarian and endometrial cancers. *Sci Transl Med* 2013; 5 (167): 167ra4
13. Xiao Q, et al. Body mass index and mortality among blacks and whites adults in the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) cancer screening trial. *Obesity (Silver Spring)* 2014; 22 (1): 260-268
14. Ma X, et al. Anthropometric measures and epithelial ovarian cancer risk among Chinese women: results from the Shanghai Women's Health Study. *BJC* 2013; 109: 751-755
15. Olsen CM, et al. Obesity and risk of ovarian cancer subtypes: evidence from the Ovarian Cancer Association Consortium. *Endocr Relat Cancer* 2013; 20 (2): 251-262
16. Fields MM, Chevlen E. Ovarian cancer screening: a look at the evidence. *Clin J Oncol Nurs* 2006; 10 (1): 77-81

17. Чакалова Г. Онкогинекология. АВИС-БГ, София, 2013. 290. (ISBN 978-954-8631-37-2).
18. Tok EC, et al. Clinicopathologic study of the putative lesions of epithelial ovarian cancer in low-risk women. *Int J Gynecol Cancer* 2006; 16 (2): 501-506
19. Dawson SJ, et al. Cancer risk management practices of noncarriers within BRCA1/2 mutation positive families in the Kathleen Cuningtham Foundation Consortium for research into familial breast cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 225-232
20. Чакалова Г. Роля на мутациите *BRCA1*- и *BRCA2*-гените при рак на яйчника, нов генетичен скринингов метод. *Онкология* 2008; 36 (1): 39-44



## 2 Диагностични изследвания

2

ДИАГНОСТИЧНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ

**2.1. ОБРАЗНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ**

**2.1.1. Ултразвукова диагноза**

*Румен Димитров, Боян Балев*

Ултразвуковото изследване играе водеща роля в диагнозата и диференциалната диагноза на яйчникови тумори и е метод на първи избор при съмнение или данни за аднексиална формация. Американската колегия на радиолозите поставя трансвагиналната ехография на първо място сред всички образни методи при първична диагноза на овариален карцином (ОК). Чрез ултразвуков метод се разграничават следните видове находки: (i) нормален яйчник; (ii) физиологична/функционална яйчникова киста; (iii) бенигнен тумор; (iv) гранично-малигнен тумор; (v) инвазивен тумор – първичен или метастатичен. Точната преценка на естеството на яйчниковите тумори е изключително важна за правилно поведение и оттам – за крайна прогноза. Тя позволява въздържане от ненужно оперативно лечение или прилагане на лапароскопски методи при бенигнен тумори, докато при данни за малигненост пациентката следва да бъде насочена към специализирана онкогинекологична клиника за адекватно стадиране, оптимален подход и обем на хирургично лечение.<sup>1-3</sup> Доказано е, че прогнозата за пациентки с ОК е по-добра, когато те се оперират в специализирани клиники в сравнение с общи гинекологични и хирургични отделения. Ултразвуковата диагноза при яйчникови тумори

включва следните аспекти: (1) разграничаване на бенигнени, гранични и малигнени тумори; (2) разграничаване на първични от метастатични малигнени тумори; (3) преценка на разпространение при малигнени и граничните тумори (стадиране); (4) преценка на операбилност (резектабилност) при малигнени тумори; (5) проследяване за рецидиви; (6) скрининг за ОК; (7) мониториране на високорискови индивиди; (8) извършване на интервенции под ехографски контрол (тру-кът биопсия, аплициране на цитостатици, дрениране на асцит). Възлов момент в ехографската диагноза е правилна преценка на естеството на овариалния тумор: бенигнен, граничен или малигнен (първичен или метастатичен); за тази цел се използват различни стратегии за оценка. Първоначално разграничаването на малигнени от бенигнени овариални тумори става чрез идентифициране на различни ехографски белези на малигненост: неравни външни очертания, „комплексна” структура, дебели стени, наличие на папили, дебели неравномерни септи, асцит, кръвоснабденост.<sup>4</sup> Следващ етап е прилагането на морфологични точкови системи за диференциална диагноза, които отчитат специфични белези. Въз основа на получения точков сбор (скор) формацията се класифицира като малигнена или бенигнена. Известни са над 80 точкови системи<sup>5-8</sup>; те показват добра чувствителност (до 88%), но по-ниска специфичност (до 67%) в диагнозата на ОК<sup>9,10</sup>.

По-нататъшна стъпка е разработването на т.нар. индекс на риск от малигненост (RMI)<sup>11</sup>. Той комбинира менопаузалния статус, серумния маркер СА125 и ултразвукови параметри (многокамерни кисти, солидни участъци, метастази, асцит, двустранност); изчислява се по формулата:  $RMI = U \times M \times CA125$ , където  $U$  е ултразвуков скор, вариращ от 0 до 2 (0 – при отсъствие на многокамерност, при несолоидни тумори, без асцит, без метастази, 1 – при наличие на един от тези признаци, а 2 – при наличие на две или повече от горните белези),  $M$  е менопаузален статус, като пременопаузалното състояние

се оценява с 1, а постменопаузалното с 3, CA125 е серумно ниво на маркера в U/mL. При стойности на RMI над 200 се приема, че се касае за малигнен тумор; съществуват варианти на индекса.<sup>12, 13</sup> Системата RMI е лесна за изпълнение, достъпна, многократно валидирана; неин недостатък е, че е силно зависима от CA125, често пропуска гранични тумори и ранни стадии на инвазивни лезии, по-слабо чувствителна е в пременопауза, не оценява риск, а дава резултат *да/не*.<sup>14</sup>

Следващ подход при ултразвукова диагноза е прилагане на мултивариационен анализ, модели на логистична регресия и други математически модели, основани на различен брой ехографски и други параметри. Известни са множество такива модели<sup>15-20</sup>, но при проспективни проучвания те се представят по-слабо, отколкото в оригиналните проучвания, от които са изведени.<sup>21-24</sup>

Понастоящем водеща роля в разработване, тестване и валидиране на различни прогностични модели при яйчникови тумори играе мащабното международно проучване International Ovarian Tumor Analysis (IOTA), което стартира през 1999 г. в девет центъра от пет европейски държави. През 2000 г. е публикувано консенсусно становище, въвеждащо стандартизирана терминология, критерии за измервания, описание и оценка на овариални тумори<sup>25</sup>. Те биват пет категории: (i) еднокамерна киста – киста без септи, без солидни участъци и без папиларни разраствания; (ii) еднокамерно-солидна киста – солидни компоненти или поне едно папиларно разрастване с височина 3 и повече mm; (iii) многокамерна киста – поне един септум, но без солидни участъци и без папиларни разраствания; (iv) многокамерно-солидна киста – многокамерна с измерими солидни участъци или поне едно папиларно разрастване; (v) солиден тумор – с над 80% солидна компонента въз основа на преценка при двуизмерен срез. При кистозни

тумори се описва вътрешният контур и съдържимото на кистата: вътрешният контур (стена) може да бъде гладък или неравен, а съдържимото да е анехогенно, с ниска ехогенност (характерно за муцинозни тумори), тип "матово стъкло" (при ендометриоза), хеморагично, смесено (при дермоидни кисти). При солидни тумори се описва външен контур на тумора – гладък или неравен. Кръвоснабдяването на тумора се преценява субективно полуколичествено в четири степени чрез т.нар. цветен скор като оценка 1 се поставя при липса, а максимална – 4 се дава при много интензивен кръвоток. В първата си фаза IOTA обхваща 1 066 пациентки с овариални тумори; предоперативно са документирани над 50 параметъра, вкл. 42 ехографски признака от двуизмерно сканиране в сивата скала и 6 при използване на цветен *Doppler*. Чрез съпоставка между ехографски белези и окончателна оперативна и хистологична диагноза са идентифицирани фактори, увеличаващи и намаляващи риск от малигненост<sup>21</sup>; рискови фактори за малигненост са: (1) възраст – увеличава риска с 3% за година; (2) лична анамнеза за карцином – увеличава риска 4.95 пъти; (3) максимален диаметър на лезията – +0.8% за всеки mm; (4) максимален диаметър на солидна компонента – +5% за всеки mm; (5) асцит – риск  $x$  4.72; (6) кръвоток в папиларни разраствания – риск  $x$  3.23; (7) неравни стени на киста – риск  $x$  3.13; (8) чисто солиден тумор – риск  $x$  2.53; цветен скор – увеличава риска  $x$  1.64 за всяка степен; фактори, намаляващи риска, са: (1) акустично засенчване – риск  $x$  0.095; (2) хормонална терапия – риск  $x$  0.369; (3) болезненост при преглед – риск  $x$  0.424. На тази база са разработени два модела на логистична регресия: първият (LR1) включва всички описани по-горе 12 параметъра, а вторият (LR2) отчита само 6 от тях (кръвоток в папиларни структури, максимален размер на солидна компонента, неравни стени на киста, асцит, акустично засенчване и възраст); за гранична стойност и при двата модела се приема 10%, като над нея туморът се оценява като ма-

лигнен. Моделите са тествани проспективно върху общо 1 938 пациентки, представят се еднакво добре (LR1 AUC = 0.956, LR2 AUC = 0.949) и надминават по чувствителност и специфичност останалите математически модели.<sup>24</sup> Резултатите от първите две фази на проучването IOTA показват, че много овариални формации притежават типични ехографски белези, които позволяват да бъдат вярно диагностицирани веднага, включително от относително неопитни изследователи. Въз основа на това са разработени „прости“ правила за разграничаване на бенигнени от малигнени овариални тумори<sup>26</sup>, включващи пет ехографски признака за бенигненост (В-признаци) и пет признака за малигненост (М-признаци); признаци за бенигненост са: (1) еднокамерна киста, (2) наличие на солидни компоненти с максимален размер под 7 mm; (3) акустично засенчване; (4) гладки многокамерни, с максимален диаметър под 10 cm; (5) липса на кръвоток (цветен скор 1); признаци за малигненост са: (1) солидни с неравен контур; (2) наличие на асцит; (3) поне четири папиларни структури; (4) многокамерни с неравни контури тумори с максимален размер над 10 cm; (5) много силен кръвоток (цветен скор 4). За да се класифицира към дадена група, туморът трябва да притежава един или повече нейни признаци без тези от другата група; когато притежава признаци и от двете групи или не притежава признаци от никоя от тях, той не може да се класифицира и изисква допълнителни диагностични методи. Валидирането на “простите” правила показва, че са приложими при 77% от яйчниковите тумори и резултатите от тях са сходни с данните от предиктивните модели LR1 и LR2.<sup>27</sup> От 2011 г. “простите” правила са включени в стандарта на Кралската колегия на акушер-гинеколозите за оценка на яйчникови тумори при пременопаузални жени.<sup>28</sup> На тази основа ретроспективно са идентифицирани шест „лесни дескриптора”, по-които може да се постави моментална диагноза на овариална формация без използване на модели, изследвания от втори

порядък или експертно мнение<sup>29</sup>; четири от тези дескриптори характеризират често срещани бенигнени изменения, а два – злокачествени тумори; бенигнени дескриптори (BD) са: (i) BD1 – еднокамерен тумор с ехогенност тип „матово стъкло” у пременопаузална жена (предполага се ендометриоза); (ii) BD2 – еднокамерен тумор със смесена ехогенност и акустично засенчване у пременопаузална жена (предполага се бенигнен кистичен тератом); (iii) BD3 – еднокамерен тумор с гладки стени и най-голям диаметър под 10 cm (предполага се „проста” киста или кистаденом); (iv) BD4 – кистозно жълто тяло; малигнени дескриптори (MD) са: (i) MD1 – тумор с асцит и поне умерен кръвоток при постменопаузална жена; (ii) MD1 – възраст над 50 години и СА125 над 100 U/mL. В случаите, когато “лесните” дескриптори са приложими, чувствителността и специфичността им са съответно 98% и 97%<sup>29</sup>; когато са неприложими, се преминава към допълнителни тестове от втори порядък или до експертно мнение.

Понастоящем най-точно характеризиране на овариална патология дава субективната оценка на опитен клиницист и ехографист (т.нар. *разпознаване на образи*).<sup>30,31</sup> Според субективната оценка овариалните тумори се класифицират като сигурно бенигнени, много вероятно бенигнени, неклассифицируеми (около 7%), много вероятно малигнени и сигурно малигнени. Чрез разпознаване на образи се класифицират точно две трети от туморите, при които са неприложими “лесните” ултразвукови правила; чувствителността на подхода при експерти е 92%, а при неексперти – 86%, специфичността е съответно 96% и 80%.<sup>32</sup> Около 7% от лезиите са трудни за преценка дори и от опитни експерти и при тези неклассифицируеми тумори чувствителността и специфичността на субективната оценка са по-ниски – съответно 68% и 59%.<sup>33</sup> Чувствителността и специфичността на субективната експертна оценка превъзхождат резултатите на моделите на логистична регресия, RMI и ROMA (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm).<sup>31,32</sup>


Въз основа на анализа от данните на IOTA се препоръчва тристепенен подход<sup>29, 34</sup>, включващ: (1) “прости” дескриптори – с тях правилно се класифицират 43% от овариалните формации; (2) “лесни” правила – приложими при три четвърти от случаите; (3) методи на логистична регресия или субективна оценка от експерт при неприложими “лесни” правила или при междинен риск (например LR2-риск 5-25%). С този последователен подход се постига чувствителност и специфичност на диагнозата на овариалните тумори от 92%.

Освен за разграничаване на малигнени от бенигнени овариални тумори, ултразвуковото изследване се използва и за предоперативна преценка на разпространение на болестта (предоперативно стадиране) и на операбилността (резектабилността) на тумора. За целта се прилага и системна абдоминална ехография отгоре надолу и отляво на дясно; оценяват се паренхимни коремни органи, перитонеум и оментум, периферни и ретроперитонеални лимфни възли, слезка (паренхим, хилус), опашка на панкреас, черен дроб, диафрагмални куполи, портални лимфни възли, бъбреци, наличие на плеврален излив, асцит, метастатичен оментум, карциноза на мезентериума на тънки черва, парааортални лимфни възли, туморни плаки в малък таз (везикоутеринна гънка, простанство на *Douglas*), метастази по сигма и ректум, фиксирани на формации към тазови стени (*frozen pelvis*). Оценката на разпространение на ОК е с висока точност; чувствителността и специфичността на метода за различни локализации са съответно: масивно тазово засягане – 94% и 97%, паренхимни чернодробни метастази – 93% и 98%, асцит – 98% и 97%, пери-

тонеална карциноматоза – 91% и 88%, оментум – 94% и 90%, слезка (паренхим и хилус) – 75% и 98%, мезентериум – 67% и 88%. Благодарение на това се постига предоперативна преценка за резектабилност с точност до 96%.<sup>35</sup> Ехографията отстъпва на компютър-томография (КТ) и магнитнорезонансната томография (МРТ) при диагностициране на перитонеално, нодално и паренхимно метастазиране (респ. 69%, 32% и 57%), освен това е силно зависима от уменията на оператора.<sup>36</sup> За откриване на перитонеални метастази КТ и МРТ са по-чувствителни от ултразвук – респективно 92%, 95% и 69% и са равностойни по точност при стадиране на авансирал ОК.

Доказаната висока чувствителност на трансвагиналната ехография за детекция и преценка на яйчникови тумори поражда очаквания, че тя би могла да се използва като скринингов метод за ранна диагноза на ОК. Машабни скринингови проучвания, използващи един или комбинация от скринингови методи (трансвагинална ехография, туморни маркери, клиничен преглед), дават нееднозначни и като цяло незадоволителни резултати. Те показват, че ултразвуковият скрининг се представя добре при ранно диагностициране на гранични тумори и ОК *тип 1*, докато само 25% от инвазивните тумори *тип 2* се диагностицират в стадий I и II.<sup>37</sup> Ултразвуковият скрининг не намалява смъртността от ОК, а индицира голям брой хирургични намеси по повод на бенигнени състояния и свързани с тях усложнения. Отчитайки и необходимият ресурс, това го прави нискоефективен в общата нискорискова популация и не по-добър от обичайните профилактични мерки.

<b>А</b>	При овариални формации се препоръчва ултразвуково изследване и класифициране чрез “прости” описания и правила на ЮТА.
<b>В</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ При ултразвуково изследване и неприложимост на “прости” правила се препоръчват логистични модели (LR2) и/или субективна експертна оценка (разпознаване на образи).</li> <li>■ При ултразвукови данни за междинен риск, оценен чрез логистични модели, се препоръчва субективна експертна оценка (разпознаване на образи) и/или прилагане на друг метод за образна диагностика.</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ <i>Първоначалната оценка на овариални формации става с трансвагинална и трансабдоминална ехография с помощта на прости дескриптори и „прости” правила.</i></li> <li>■ <i>Когато „простите” правила са неприложими, се прибегва до методите на логистична регресия и/или субективна експертна оценка (разпознаване на образи).</i></li> <li>■ <i>До експертно мнение се прибегва и при междинен риск, оценен чрез логистична регресия.</i></li> <li>■ <i>За оценка на нодален статус и перитонеални метастази следва да се прилага компютър-томография или магнитнорезонансна томография.</i></li> <li>■ <i>Трансвагиналното ултразвуково изследване при постменопаузални пациентки с овариални формации, комбинирано с изследване на туморен маркер СА125, подобрява диагностиката на овариалния карцином.</i></li> </ul>
---	--

## ЛИТЕРАТУРА

1. Redman JR, et al. Prognostic factors in advanced ovarian carcinoma. *J Clin Oncol* 1986; 4: 515-23
2. Vergote I, et al. Prognostic importance of degree of differentiation and cyst rupture in stage I invasive epithelial ovarian carcinoma. *Lancet* 2001; 357: 176-182
3. Bakkum-Gamez J, et al. Influence of intraoperative capsule rupture on outcomes in stage I epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 2009; 113: 11-17
4. Granberg S, et al. Tumors of the lower pelvis as imaged by vaginal sonography. *Gynecol Oncol* 1990; 37: 224-229
5. Sassone AM, et al. Transvaginal sonographic characterization of ovarian disease: Evaluation of a new scoring system to predict malignancy. *Obstet Gynecol* 1991; 78: 70-76
6. DePriest PD, et al. A morphology index based on sonographic findings in ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1993; 51: 7-11

7. Lerner JP, et al. Transvaginal ultrasonographic characterization of ovarian masses with an improved, weighted score. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 81-85
8. Alcázar JL, et al. A new scoring system to differentiate benign from malignant adnexal masses. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188 (3): 685-692
9. Ferrazzi E, et al. Transvaginal ultrasonographic characterization of ovarian masses: A comparison of five scoring systems in a multicenter trial. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997; 10: 192-197
10. Van Holsbeke C, et al. External validation of diagnostic models to estimate the risk of malignancy in adnexal masses. *Clin Cancer Res* 2012; 18 (3): 815-825
11. Jacobs I, et al. A risk of malignancy index incorporating CA125, ultrasound and menopausal state for the accurate preoperative diagnosis of ovarian cancer. *Br J Obstet Gynecol* 1990; 97: 922-929
12. Tingulstad S, et al. Evaluation of risk of malignancy index based on serum CA125, ultrasound findings and menopausal status in the preoperative diagnosis of pelvic masses. *Br J Obstet Gynecol* 1996; 103: 826-831
13. Tingulstad S, et al. The risk-of-malignancy index to evaluate potential ovarian cancers in local hospitals. *Obstet Gynecol* 1999; 93: 448-452
14. Yamamoto Y, et al. Comparison of four malignancy risk indices in the preoperative evaluation of patients with pelvic masses. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009; 144: 163-167
15. Tailor A, et al. Sonographic prediction of malignancy in adnexal masses using multivariate logistic regression analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997; 10: 41-47
16. Minaretzis D, et al. Ovarian tumors: prediction of the probability of malignancy by using patient's age and tumor morphologic features with a logistic model. *Gynecol Obstet Invest* 1994; 38: 140-144
17. Timmerman D, Bourne T, Tailor A, Collins WP, Verrelst H, Vandenberghe K. A comparison of methods for preoperative discrimination between malignant and benign adnexal masses: the development of a new logistic regression model. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 57-65.
18. Timmerman D, et al. Artificial neural network models for the preoperative discrimination between malignant and benign adnexal masses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999; 13: 17-25
19. Van Calster B, et al. Preoperative diagnosis of ovarian tumors using Bayesian kernel-based methods. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 29: 496-504
20. Van Calster B, et al. Using Bayesian Neural Networks with ARD input selection to detect malignant adnexal masses prior to surgery. *Neural Comput Appl* 2008; 17: 489-500
21. Timmerman D, et al. International Ovarian Tumor Analysis Group. Logistic regression model to distinguish between the benign and malignant adnexal mass before surgery: a multicenter study by the International Ovarian Tumor Analysis Group. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8794-8801
22. Van Holsbeke C, et al. External validation of mathematical models to distinguish between benign and malignant adnexal tumors: a multicenter study by the international ovarian tumor analysis group. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 4440-4447
23. Van Holsbeke C, et al. Prospective internal validation of mathematical models to predict malignancy in adnexal masses: results from the International Ovarian Tumor Analysis Study. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 684-691
24. Van Holsbeke C, et al. External validation of diagnostic models to estimate the risk of malignancy of adnexal masses. *Clin Cancer Res* 2012; 18: 815-825
25. Timmerman D, et al. Terms, definitions and measurements to describe the sonographic features of adnexal tumors: a consensus opinion from the International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) Group. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 16 (5): 500-505
26. Timmerman D, et al. Simple ultrasound-based rules for the diagnosis of ovarian cancer. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 31 (6): 681-690
27. Timmerman D, et al. Simple ultrasound rules to distinguish between benign and malignant adnexal masses before surgery: prospective validation by IOTA group. *BMJ* 2010; 341: c6839; doi: 10.1136/bmj.341-50
28. RCOG guideline: management of suspected ovarian masses in premenopausal women. December 2011

29. Ameye L, et al. Clinically oriented three-step strategy for assessment of adnexal pathology. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012; 40 (5): 582-591
30. Valentin L, et al. Comparison of 'pattern recognition' and logistic regression models for discrimination between benign and malignant pelvic masses. A prospective cross-validation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18: 357-365
31. Van Calster B, et al. Discrimination between benign and malignant adnexal masses by specialist ultrasound examination versus serum CA-125. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99 (22): 1706-1714
32. Van Gorp T, et al. Subjective assessment by ultrasound is superior to the risk of malignancy index (RMI) or the risk of ovarian malignancy algorithm (ROMA) in discriminating benign from malignant adnexal masses. *Eur J Cancer* 2012; 48 (11): 1649-1656
33. Valentin L, et al. Adnexal masses difficult to classify as benign or malignant using subjective assessment of gray-scale and Doppler ultrasound findings: logistic regression models do not help. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 38 (4): 456-465
34. Kaijser J, et al. Improving strategies for diagnosing ovarian cancer: a summary of the International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) studies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 41: 9-20
35. Testa A, et al. Ultrasound evaluation of intra-abdominal sites of disease to predict likelihood of suboptimal cytoreduction in advanced ovarian cancer: a prospective study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012; 39: 99-105
36. Tempny CM, et al. Staging of advanced ovarian cancer: comparison of imaging modalities – report from the Radiological Diagnostic Oncology Group. *Radiology* 2000; 215: 761-767
37. Menon U, 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). *The Lancet oncology* 2009; 10 (4): 327-340



### 2.1.2. Компютър-томография и магнитнорезонансна томография

Боян Балев, Валентин Иванов

Стадирането на овариалния карцином (ОК) с образна диагностика е общоприето в страните от Европа и САЩ и е включено в диагностичния алгоритъм за предоперативно стадиране.<sup>1,2</sup> Приети са модифицирани компютър-томографски (КТ) и магнитнорезонансни (МРТ) стадиращи образни критерии, адаптирани към FIGO-класификацията на ОК.<sup>2</sup> Венозната урография и иригография се заместват от КТ и МРТ в съответствие с тяхната приложимост според препоръките на ACR (American College of Radiology). Включването на плевралния излив като критерий за стадий IV трябва да стане след морфологично доказване на туморни клетки.<sup>3</sup> Ендоскопските образни методики – цистоскопия и сигмоидоскопия – се използват рутинно за стадиране при случаи на ангажиране на пикочен мехур и дебело черво с морфологична верификация на промените. Те могат да се заместят от КТ и МРТ при невъзможност за провеждане на ендоскопски изследвания за оценка на локален статус на овариалния тумор и при съмнение за рецидив.

Компютър-томографията и МРТ са по-чувствителни от ултразвуковата диагноза (УЗД) за откриване на перитонеални метастази – респ. 92%, 95% и 69%. Иначе, КТ и МРТ са с равностойна точност и могат да се прилагат за стадиране на авансирал ОК. Ехографията страда от недостатъчна чувствителност за стадиране на перитонеално, нодално и паренхимно метастазиране, респ. 69%, 32% и 57%; освен това е силно зависима от операторските умения.<sup>10</sup>

**Компютър-томография.** Мултидетекторната КТ (МДКТ) предоставя важна клинична информация: големина и място на перитонеални импланти, големина на лимфни възли и резектабилност на първичен тумор. Най-често ограничение на КТ са малки

перитонеални метастази. Методът се прилага също и при голямо количество асцитна течност, която се открива при повечето пациенти в момента на диагностициране.<sup>2</sup> Цели при предоперативното стадиране е да се потвърди малигнена аднексна формация, оценка на локална инвазия и наличие на локални и далечни метастази. Също така се оценяват възможни усложнения от ОК – чревна обструкция, хидронефроза и съдова тромбоза. В много случаи стадирането с образни методики дава възможност да се отхвърлят гастроинтестиналният тракт и панкреасът като първични локализации за метастатичен процес, които могат да наподобят първичен ОК.<sup>4</sup> Компютър-томография на гръден кош се препоръчва при наличие на плеврален излив, уголемени супраклавикуларни лимфни възли, рецидив в малък таз и абдомен и нарастващо ниво на СА125.<sup>2</sup> Важна информация от стадиране с образни методи (КТ и МРТ) се получава при вземане решение за резектабилност на тумора – неoadювантна химиотерапия с последваща циторедуктивна хирургия. По литературни данни точността при стадиране на ОК с КТ е 53-92%, а за МРТ е 78-88%. Разположението на метастазите в перитонеалната кухина се подчинява на анатомични и патофизиологични особености. Следвайки хидродинамиката на перитонеалната течност, десквамираните туморни клетки достигат гравитационно първо пространството на *Douglas* и паравезикалното пространство, след което се отнасят от потока на течността краниално, главно в десен перитонеален джоб до субдиафрагмалното пространство, респ. най-много и най-често метастази се откриват там. Перитонеална реабсорбция чрез лимфната система води до инвазия на оментум и диафрагми.<sup>16, 17</sup> Обикновено метастазите от ОК са дискретни нодули или са слети в плаки по повърхността на перитонеума в съчетание с асцит, който улеснява визуализацията им. Заместването на нормални мастнотъкани структури на мезентериум и перитонеум от метастази изгражда т.нар. образ на пандишпан (*omental cake*).<sup>18</sup>

За да може да даде отговор на специфичните въпроси при стадиране, изследването трябва да бъде изпълнено в съответствие с изискванията за качество на образите и големина на получената доза. Контрастирането на чревни бримки се извършва с прием на 1 L вода с разтворен йоден контраст или само с вода един час преди изследване. Контрастирането само с вода подпомага диагностицирането на фини калцификати като израз на папиларен карцином, докато контрастирането с положителен контраст подпомага откриването на малки перитонеални импланти. Оценката на локална инвазия към ректум се подпомага от контрастиране с положителен контраст или прием на вода с контраст 6-8 часа преди изследване.<sup>4</sup> Сканираната област трябва да започва от базални сегменти на белодробен паренхим с диафрагма и да достига до ингвинален регион. Включването на базалните сегменти се прави за търсене на плеврален излив и кардиофренични лимфни възли.

Използването на интравенозен контраст е задължително при стадиране. Важна за диагностичния процес е портовезната фаза – 60-90 sec.<sup>4</sup> Порталната фаза дава възможност за добро разграничаване на перитонеални импланти. В артериална фаза (20-30 sec) може да се визуализира неоангиогенеза, но може да се пропусне контрастиране на солидна компонента, папиларни разраствания на аднексиална туморна формация, както и мекотъкани импланти. При МДКТ се използват протоколи с дебелина на среза 0.75-5 mm и последващи мултипланови реконструкции – 3-5 mm. Реконструкциите в коронарен и сагитален план подобряват анатомичния анализ.<sup>4</sup>

*Описание на находката.* Съществува консенсус за структурните елементи, включени в описанието. Препоръчва се описанието от КТ и МРТ за предоперативно стадиране да включва: (1) размер, морфология и ангажиране на яйчници с признаци за малигност;

(2) задебеляване на ендометриум, ангажиране на пикочен мехур, чревна инвазия и инфилтрация на тазова стена; (3) усложнения като чревна непроходимост, хидронефроза, венозна стеноза или тромбоза; (4) наличие на асцит в таз или абдомен и количество; (5) метастази по оментум; (6) място и големина на други перитонеални или серозални импланти в абдомен; (7) инфилтрация на мезентериум; (8) супраколична локализация на импланти – гастрохепатален, гастроспленичен и спленоколичен лигаменти; (9) местоположение на лимфни възли с размер > 1 cm на по-късия диаметър или група от лимфни възли с по-малък диаметър; (10) кардиофренични лимфни възли с размери на по-късия диаметър > 5 mm; (11) повърхностни, субкапсуларни или паренхимни метастази на черен дроб и далак; (12) инфилтрация на коремна стена; (13) наличие на плеврален излив. Описание на находката по критериите на RECIST 1.1 се изисква само за клинични проучвания и не е необходимо за предоперативно планиране. Размерът на тумора след хирургично лечение се взема като база за оценка на отговора на лечението.

*Биопсия под КТ-контрол.* Методът подпомага стадирането с възможност за получаване на морфологична диагноза като част от предоперативно стадиране. Тънкоиглената аспирационна биопсия (ТАБ, FNAB – fine needle aspiration biopsy) под образен контрол е минимално инвазивна процедура, която служи за морфологична цитологична верификация, а режещата биопсия (сog biopsy) служи за морфологична хистологична верификация. Тя може да намали ненужни хирургични процедури и да смени терапевтичния подход. Липсва доказан риск за дисеминация на малигнени клетки при извършването ѝ. Може да замени лапароскопската биопсия при пациенти с перитонеална карциноматоза и е показана преди неоадювантна химиотерапия, наличие на друг предходен тумор от гастроинтестинален тракт, от гърда, меланом, лимфом или неизвестно първично огнище, които метастазират в яйчници или перитонеум.<sup>4</sup>

*Възможности на КТ при авансирала болест.* При някои от пациентките прилагането на неoadювантна химиотерапия има по-голяма полза, отколкото хирургична процедура. Критерии от образната диагностика за определяне на неоптимален резектабилен стадий са пресакарално ретроперитонеално ангажиране, лимфаденомегалия на ниво на ренални хилуси, инфилтрация на коремна стена, паренхимни и субкапсуларни чернодробни метастази, имплантационни метастази > 2 cm по диафрагма, бурса на оментум, ад портал хепатис, интерсегментарна фисура, ложе на жлъчен мехур, гастроиенален лигамент, гастрохепатален лигамент и мезо на тънко черво.<sup>4</sup> Методът на МДКТ се използва при следните клинични ситуации: диагностициране и оценка на резидуална формация след хирургично лечение, проследяване на отговор от проведена химиотерапия и при пациенти с неoadювантна химиотерапия с последваща интервална циторедуктивна хирургия, оценка на усложнения от лечение, оценка на резидуална формация след завършване на химиотерапия, потвърждаване на ремисия, прогресия и рецидив и разграничаване на причина за чревна обструкция (постоперативна фиброза или резидуален тумор).<sup>4</sup> Противоречиво е използването на КТ при пациенти с клинична ремисия, които имат повишено серумно ниво на СА125, но са без симптоми за рецидив (тазова болка, подуване на корем и обструкция), негативни физикално тазово и образно изследвания.<sup>5</sup> Данни от две проучвания (EORTC 55955 и MRC UK OV05) показват, че няма предимство при лечение на пациенти с повишено ниво на СА125 без потвърждение на рецидив с КТ.<sup>4</sup> Въпреки че липсват доказателства за необходимост от образно изследване на гръдна клетка, то трябва да бъде част от предоперативна оценка.<sup>6</sup>

**Магнитнорезонансна томография.** Методът е много подходящ при трудни за диагностициране случаи, защото позволява да се разграничат най-чести доброкачествени промени като фиброид, дермоидна киста и ендометриоза. Мултивариационен анализ

показва, че точността на МРТ с контрастиране с гадолин (Gd) за диагноза на овариални малигнени тумори е 93%.<sup>6</sup> Достоверността се увеличава при комбинация на Gd-контрастиране с т.нар. изобразяване с измерване на разсейването (DWI), при което нараства тъканната характеристика. Въпреки че липсва голяма разлика при стадиране с КТ и МРТ, използването на МРТ има ограничения: по-висока цена, трудности при изследване на две области (корем и малък таз) и по-дълго време за изследване и разчитане. Методът се препоръчва главно при жени с контраиндикации за КТ – невъзможност за използване на контрастна материя, бременни и трудни за интерпретация КТ-находки.<sup>2</sup> Методът на МРТ се препоръчва и при неопределими тазови формации.

*Техника на МРТ-изследване.* Препоръчва се използване на антиперисталтична премедикация за намаляване на двигателните артефакти и повишаване на качеството на образа. Това води до по-лесно диагностициране на перитонеални импланти и повишава качеството на DWI-образите. Като позитивен контраст може да се използва бариев сулфат, но удължава времето на изследване. Секвенциите, които се използват при изследване, са: (i) T1W и T2 на таз в аксиална, сагитална и коронарна равнина и (ii) T2 FAT. За потвърждаване на малигнена характеристика се използва T1 FAT с Gd за цял обем в две равнини. Дебелината на среза е минимум 6 mm за малък таз и 10 mm за abdomen. Използването на DWI-техника дава възможност за по-добра оценка на перитонеални метастази; за тази цел оптималният b-фактор трябва да бъде 400-1000 s/mm. Комбинирането на конвенционални секвенции с DWI-техника е най-точна за визуализация на перитонеални импланти. Постконтрастните T1-серии трябва да се проведат не по-късно от 10 min след инжектирането на контрастна материя поради дифузията на Gd в асцита. При пациенти с бъбречна недостатъчност Gd може да бъде заместен от тънки T2 FAT-образи с DWI, което позволява диагностициране на импланти с размери 1-2 cm.<sup>4</sup>

Благодарение на мултиплановите възможности и на морфологичните и функционалните образи с възможност за динамично контрастиране МРТ превъзхожда МДКТ за стадирание на ОК. Това може да се демонстрира най-добре при следните ситуации: (1) локална дисеминация с обхващане на аднексни структури, матка и контралатерален яйчник; при напредване на процеса е налице инфилтарция на тазова стена, пикочен мехур и ректум; МРТ дава по-точна оценка на туморната инвазия от КТ на таз<sup>7</sup>; само трансаксиални образи са недостатъчни за оценката на инвазия, затова се използват и останалите равнини на изследване, които по-добре разкриват анатомичните взаимоотношения на тумора с нормални анатомични структури на таза; информацията е важна при предоперативна оценка и затова съществуват ясни образни критерии за описание на инфилтрацията; инвазията на тазова стена може да бъде както за сметка на мускулатура, така и за сметка на тазови съдове; признак за инвазия е избутване на тазови съдове и заличаване на стената на им; друг диагностичен критерий е разстояние под 3 mm от край на тумора до тазова стена и заличаване на мастна тъкан; от хирургична гледна точка е важно да се диагностицира директна инвазия на ректална стена и стена на пикочен мехур<sup>4</sup>; с възможността си за мултипланово изобразяване при оценка на директна инвазия МРТ и КТ изместват конвенционалната иригография и до известна степен – ендоскопските методи<sup>6</sup>; (2) перитонеално метастазирание; то е най-чест път на метастазирание на ОК и се открива в 70% от случаите в момента на диагноза; перитонеалните метастази показват умерено контрастиране; използване на късни серии (3-10 min от инжектиране на Gd) подобрява откриването им<sup>8</sup>; диагностицирането на перитонеални метастази зависи от размер и от наличие на асцитна течност; МРТ леко превъзхожда КТ при откриване на перитонеални импланти с чувствителност – 95% срещу 92%; дължи се на факта, че 88% от пациентите имат лезии с размер над 2 cm в комбинация с асцит<sup>8</sup>; откриването на перитонеални им-

планти с размери под 1 cm е проблем на образната диагностика и има чувствителност – 25-50%; използване на DWI-техника подобрява откриваемостта на перитонеални импланти<sup>9</sup>; (3) лимфно метастазирание; проследяват се главно по три пътя: (i) по протежение на илиачни съдове към общи илиачни и парааортални лимфни вериги, (ii) през лимфните вериги на широкия лигамент и параметрите към външни илиачни и obturatorни лимфни възли и (iii) през кръглия лигамент към външни илиачни и ингвинални лимфни възли; първично най-често се ангажират парааортални лимфни възли; при авансирал стадий над 40% са ангажирани както парааортални, така и тазови лимфни възли; МРТ и КТ не могат да откриват микрометастази в лимфни възли с нормални размери и форма, нито да разграничат хиперпластични промени от метастатично ангажиране; като белег за метастатични промени се използва праг от 1 cm на късия диаметър и кръгла форма (чувствителност около 40% и специфичност – 85-90%<sup>10</sup>); съществуват и други индиректни признаци за метастазирание като некротични промени и групи от лимфни възли с малки размери по хода на лимфен дренаж; според проспективно проучване точността на МРТ за откриване на малигнен лимфни възли е 58%, чувствителността е 64.3%, специфичността е 75%, позитивната предсказваща стойност е 85.7%, а негативната предсказваща стойност е 47.4%<sup>11</sup>; използване на специфични контрастни материали (USPO) повишава чувствителността до 91-100% без загуба на специфичност в сравнение със стандартно МРТ<sup>12</sup>; (4) избор на кандидати за неoadювантна химиотерапия или нерезектабилност; все още са противоречиви сведенията за полза от неoadювантна химиотерапия; резектабилността се определя от големината и местоположение на формацията; показанията за нерезектабилност са както при КТ; при ретроспективна оценка на резектабилност с МРТ и КТ правилно се определя резектабилност при 115/120 пациентки и нерезектабилност – при 16/21 пациентки, т.е. чувствителност – 76%, специфичност – 99%, позитивна пред-

сказваща стойност – 94% и негативна предсказваща стойност – 96%; липсва съществена разлика в точността между МРТ и КТ – 95% срещу 96%.<sup>13</sup>

*Оценка на неопределими тазови маси.* За неопределими формации се приемат тези, които чрез ултразвук не могат да се класифицират с голяма сигурност като малигнени или бенигнени, или на които не може да се определи произходът им (матка, яйчници или други анатомични структури). При такива туморни формации МРТ може да намали броя на необоснованите операции и да понижи риска от пропускане на малигнени лезии.<sup>14</sup> Протоколът включва миорелаксанти и интравенозен Gd-контраст със сагитална T2W-секвенция за таз и две секвенции (T1W и T2W), покриващи неопределената формация в две перпендикулярни проекции (аксиална и коронарна).<sup>15</sup> За солидни формации се приемат тези със сигнал, близък до мускулната тъкан в T1 W, а за кистични – със сигнален интензитет, близък до урината в T2 W. Определят се три категории формации: (1) T1 “ярки” формации с висок сигнален интензитет в T1; (2) T2 солидни маси със сигнален интензитет, близък до скелетни мускули; T2 “тъмни” солидни маси със сигнал, по-нисък или по-висок от мускули; T2 “междинни” солидни маси или с

хетероинтензивен сигнал; (3) комплексни кистични или кистично-солидни маси. При T1 “ярки” формации се изискват секвенции с подтискане на мазнината – FAT T1W – за разграничаване на мастни включения в тератоми (с нискосигнална характеристика) от кръв, муцин, други белтъчни материи и рядко от меланин. При T2 “тъмни” солидни маси се изискват T2 допълнителни секвенции и коси равнини (коронарни) в точката на максимален контакт на матка с формация за разграничаване на лейомиома от овариален фибром. Солидните овариални маси с хетероинтензивен нисък T2-сигнал, както и тези с изоинтензивен T2-сигнал, изискват оценка в зависимост от контрастирането при постконтрастни T1-серии (SET1W). При всички формации със суспектни солидни елементи се изискват Gd-постконтрастни T1-серии за изключване или потвърждаване на малигнени тъкани. Използването на този алгоритъм за оценка на неопределими тазови формации повишава тъканната специфичност на МРТ и намалява броя на неоправдани хирургични намеси при формации с бенигна характеристика. Наличието на контрастиращи се фокуси в солидни формации (при SET 1W) дава възможност за диагностициране на малигнени промени и насочване за инвазивно стадиране към онкогинеколог.<sup>15</sup>

**В**

- Контрастно усилена мултидетекторна компютър-томография и/или магнитнорезонансна томография се препоръчват за предоперативна оценка на локален статус и разпространение на болестта при овариален карцином.
- Контрастно усилена мултидетекторна компютър-томография при овариален карцином се препоръчва за диагностициране на рецидив след хирургично лечение и за оценка на терапевтичен отговор.
- Магнитнорезонансна томография не се препоръчва като първи метод за стадиране.

**C**

Магнитнорезонансна томография се препоръчва за оценка на тазови формации, неопределими чрез ултразвуково изследване.



- **Интердисциплинарният подход и възможността за избор и използване на всички диагностични методи оптимизира диагностичния процес и осигурява максимален терапевтичен успех.**
- **Компютър-томография и магнитнорезонансна томография са точни методи за оценка на метастазирание и рецидив на овариален карцином.**
- **Компютър-томография и магнитнорезонансна томография превъзхождат сонографията за оценка на нодално и перитонеално метастазирание и рецидив на овариален карцином.**
- **Ехографски установени овариални формации над 30 mm се обсъждат за изследване с компютър-томография или магнитнорезонансна томография.**

**ЛИТЕРАТУРА**

1. American Cancer Society 2013. Causes, Risk Factors, and Prevention for ovarian cancer. Available at: [www.cancer.org/cancer/ovariancancer](http://www.cancer.org/cancer/ovariancancer)
2. Forstner R. Radiological staging of ovarian cancer: imaging findings and contribution of CT and MRI: 2007 # Springer-Verlag 2007
3. Ledermann JA, et al. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013; 24 (Suppl 6): 24-32
4. Forstner R, et al. ESUR guidelines: ovarian cancer staging and follow-up. *Eur Radiol* 2010; 20: 2773-2780
5. American College of Radiology. Staging and follow-up of ovarian cancer. Last review date: 2012. Available at: [www.acr.org/~media/684EF1D6715A43D586FC717F5412E27A.pdf](http://www.acr.org/~media/684EF1D6715A43D586FC717F5412E27A.pdf)
6. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines ). Ovarian cancer including fallopian tube cancer and primary peritoneal cancer, Version 2.2013. Available at: [www.nccn.org](http://www.nccn.org)
7. Hricak H, et al. Complex adnexal masses: detection and characterization with MR imaging – multivariate analysis. *Radiology* 2000; 214 (1): 39-46
8. Forstner R, et al. Ovarian cancer: staging with CT and MRI. *Radiology* 1995; 197: 619-626
9. Low RN, et al. Treated ovarian cancer: MR imaging, laparotomy reassessment, and serum CA-125 values compared with clinical outcome at 1 year. *Radiology* 2005; 235: 918-926
10. Tempany CM, et al. Staging of advanced ovarian cancer: comparison of imaging modalities-report from the Radiology Oncology Group. *Radiology* 2000; 215: 761-767
11. Fujii S, et al. Clinical utility of diffusion – weighted MR imaging in the diagnosis of ovarian tumor and peritoneal dissemination. *RSNA abstract book* 2006; p. 750
12. Ricke J, et al. Prospective evaluation of contrast-enhanced MRI in the depiction of peritoneal spread in primary or recurrent ovarian cancer. *Eur Radiol* 2003; 13: 943-949
13. Rockall AG, et al. Diagnostic performance of nanoparticle-enhanced MRI in the diagnosis of lymph node metastases in patients with endometrial and cervical cancer. *J Clin Oncol* 2005; 12: 2813-2821

14. Quayyum A, et al. Role of CT and MRI in predicting optimal cytoreduction of newly diagnosed primary epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2005; 96: 301-306
15. Spencer, John A, et al. ESUR guidelines for MR imaging of the sonographically indeterminate adnexal mass: an algorithmic approach. 4 September 2009 # European Society of Radiology 2009. *Eur Radiol* 2010; 20: 2773-2780
16. Carmignani C, et al. Intraperitoneal cancer dissemination: mechanisms of the patterns of spread. *Cancer Metastases Rev* 2003; 22: 465-472
17. Mayers M, et al. The peritoneal ligaments and mesenteries: pathways of intraabdominal spread of disease. *Radiology* 1987; 163: 593-604
18. Mitchell DG, et al. Serous carcinoma of the ovary: CT identification of metastatic calcified implants. *Radiology* 1986; 158: 649-652

### 2.1.3. Позитронноемисионна томография с компютър-томография

*Павел Бочев, Ирена Костадинова*

Злокачествените овариални тумори са хетерогенна група неоплазми с относително лоша прогноза и висока честота на рецидиви след първоначално лечение. Почти две трети от новодиагностицираните случаи на овариален карцином (ОК) са в клиничен стадий III и IV, поради което честотата на рецидиви е висока и ранното им диагностициране е от съществена важност за прогнозата.<sup>1</sup> Наред с конвенционалните образни методи като компютър-томография (КТ) и магнитнорезонансна томография (МРТ), в практиката все по-често се прибегва до приложение на позитронноемисионна томография с компютър-томография (ПЕТ/КТ) с прилагане на маркирана глюкоза-18F-FDG. Независимо че ПЕТ/КТ е сравнително нова методика, приложението ѝ при ОК е добре документирано и попада сред рутинната диагностика заедно с останалите образни методи.<sup>2</sup>

**Първична диагностика и оценка на неопределими тазови формации:** Приложението на ПЕТ/КТ в първичната диагностика на овариални тумори е ограничено предимно поради физиологични вариации в овариалната активност при млади жени<sup>3</sup>, както и поради възможност за фалшиво негативни резултати при някои хистологични типове (муцинозни варианти, тумори с ниска клетъчна маса, високодиференцирани аденокарциноми). Въпреки това, съществуват литературни данни (малки серии от пациенти, които отчитат висока чувствителност и специфичност при разграничаване на бенигнени от малигнени овариални тумори при пациенти с неопределими малко-тазови формации<sup>4-6</sup>, особено в комбинация с повишено ниво на СА125. Цитираните проучвания отчитат висока точност при разграничаване на малигнени от бенигнени формации, без да може да постигне разграничаване между бенигнени/гранични или

между гранични/малигнени тумори. Вероятността за малигненост се увеличава при по-висока степен на натрупване на радиофармацевтика, измерена със стандартизирана стойност на натрупване (SUVmax над 3)<sup>7</sup>, особено при жени в менопауза, което налага допълнително уточняване.<sup>19</sup>

**ПЕТ/КТ при стадиране на ОК.** FDG ПЕТ/КТ като стадираща методика при ОК превъзхожда КТ, основно поради подобрена детекция на екстраабдоминално и нодално ангажиране, перитонеална карциноматоза и субдиафрагмално перитонеално ангажиране. Приносът на по-детайлно стадиране с ПЕТ/КТ към промяна в терапевтичната стратегия обаче остава дискутабелен, поради което методиката не може да се счита за стандарт в инициалното стадиране на пациенти с ОК.<sup>6-8</sup>

**ПЕТ/КТ при рестадиране и търсене на рецидиви.** Основната роля на FDG ПЕТ/КТ при ОК е в рестадиране и търсене на рецидиви, като данните от самостоятелно приложение на метода водят до промяна в терапевтичната стратегия при голям процент от пациентите.<sup>9-16</sup> В данни от голям мета-анализ се отчита значителното предимство на FDG ПЕТ/КТ спрямо КТ и МРТ, без да се отчита разлика между ПЕТ и ПЕТ/КТ, т.е. определяща за добрите показатели (чувствителност и специфичност над 90%)<sup>17</sup> е именно метаболитната компонента на хибридното изследване. Максимална чувствителност за рецидиви (98%) се постига при комбиниране на ПЕТ/КТ и СА125.<sup>20</sup> Уместно е да се отбележи, че при рестадиране ПЕТ/КТ-негативните пациенти показват сигнификантно по-добра преживяемост спрямо ПЕТ/КТ-позитивните.<sup>18</sup>


**ПЕТ/КТ при повишени мониториращи нива на СА125.** Основна индикация за извършване на ПЕТ/КТ при пациенти, оперирани по повод ОК, са повишени стойности



на СА125 при проследяване и липса на локализация на малигнени лезии от конвенционални образни изследвания, като честотата на ПЕТ/КТ-позитивни случаи е изключително висока. Именно в тази група резултатите от ПЕТ/КТ имат най-голям принос за промяна в терапевтичната стратегия при конкретен пациент, достигаща до 60% от слу-

чаите, като основно предимство е подборът на пациенти за вторична циторедуктивна хирургия.<sup>9, 20</sup> По-ограничени са данните за пациенти с повишаващи се, но все още в референтни граници нива на СА125, при които честотата на рецидиви, визуализирани с ПЕТ/КТ, също е висока.<sup>11</sup>

В	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ FDG ПЕТ/КТ се препоръчва при повишени мониториращи стойности на серумен СА125 при пациенти, лекувани за овариален карцином, при които конвенционалните образни методи не диагностицират наличие на рецидиви или резултатите от тях са несигурни.</li> <li>■ FDG ПЕТ/КТ се препоръчва като допълнение на компютър-томография и/или магнитнорезонансна томография за оценка и мониториране на овариален карцином, когато пациентът е кандидат за радикално хирургично лечение на рецидив.</li> </ul>
С	FDG ПЕТ/КТ се препоръчва при пациентки с неопределими тазови формации за разграничаване на бенигнени от малигнени лезии, интерпретирани в контекста на повишени серумни нива на СА125 и резултати от останалите образни методи.

	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ <i>FDG ПЕТ/КТ е метод на избор при пациенти с високи мониториращи нива на СА125 и липса на данни за рецидив от конвенционални образни изследвания.</i></li> <li>■ <i>FDG ПЕТ/КТ има предимство пред компютър-томография и магнитнорезонансна томография за оценка на разпространение на рецидивен овариален карцином, но поради по-висока цена и ограничена достъпност приложението му следва да се ограничи при кандидати за радикално хирургично лечение на рецидиви, диагностично трудни случаи или случаи с неясни/несигурни находки от други образни изследвания.</i></li> <li>■ <i>При оценка на неопределими тазови формации с FDG ПЕТ/КТ трябва да се имат предвид физиологични вариации в овариалната активност при овулиращи жени; при жени в менопауза не се очакват физиологични активности в яйчниците и всяка метаболитно активна формация следва да се консултира с гинеколог.</i></li> </ul>
---	---

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Заболеваемост от рак в България, 2008. Български национален раков регистър, том XIX, 2010
2. Ovarian cancer, v. 2.2014. NCCN Clinical practice guidelines in oncology. Available at: www.nccn.org
3. Nishizawa S, et al. Physiological 18F-FDG uptake in the ovaries and uterus of healthy female volunteers. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005; 32 (5): 549-556
4. Yamamoto Y, et al. Preoperative evaluation of pelvic masses with combined 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography and computed tomography. *Int J Gynaecol Obstet* 2008; 102 (2): 124-127
5. Kitajima K, et al. FDG-PET/CT for diagnosis of primary ovarian cancer. *Nucl Med Commun* 2011; 32 (7): 549-553
6. Risum S, et al. The diagnostic value of PET/CT for primary ovarian cancer – a prospective study. *Gynecol Oncol* 2007; 105 (1): 145-149
7. Castellucci P, et al. Diagnostic accuracy of 18F-FDG PET/CT in characterizing ovarian lesions and staging ovarian cancer: correlation with transvaginal ultrasonography, computed tomography, and histology. *Nucl Med Commun* 2007; 28 (8): 589-595
8. Hynninen J, et al. A prospective comparison of integrated FDG-PET/contrast-enhanced CT and contrast-enhanced CT for pretreatment imaging of advanced epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2013; 131 (2): 389-394
9. Fulham MJ, et al. The impact of PET-CT in suspected recurrent ovarian cancer: A prospective multi-centre study as part of the Australian PET Data Collection Project. *Gynecol Oncol* 2009; 112: 462-468
10. Bilici A, et al. Clinical value of FDG PET/CT in the diagnosis of suspected recurrent ovarian cancer: is there an impact of FDG PET/CT on patient management? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010; 37: 1259-1269
11. Peng NJ, et al. Early detection of recurrent ovarian cancer in patients with low-level increases in serum CA-125 levels by 2-[F-18]fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography/computed tomography. *Cancer Biother Radiopharm* 2011; 26 (2): 175-181
12. Bhosale P, et al. Clinical utility of positron emission tomography/computed tomography in the evaluation of suspected recurrent ovarian cancer in the setting of normal CA-125 levels. *Int J Gynecol Cancer* 2010; 20 (6): 936-944
13. Thrall MM, et al. Clinical use of combined positron emission tomography and computed tomography (FDG-PET/CT) in recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2007; 105: 17–22
14. Bristow R, et al. Combined PET/CT for detecting recurrent ovarian cancer limited to retroperitoneal lymph nodes. *Gynecol Oncol* 2005; 99: 294-300
15. Bristow R, et al. Positron emission tomography for detecting clinically occult surgically resectable metastatic ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2002; 85: 196-200
16. Yuana Y, et al. Computer tomography, magnetic resonance imaging, and positron emission tomography or positron emission tomography/computer tomography for detection of metastatic lymph nodes in patients with ovarian cancer: A meta-analysis. *Eur J Radiol* 2011; (Article in press)
17. Ping G, et al. CA 125, PET alone, PET/CT, CT and MRI in diagnosing recurrent ovarian carcinoma. A systematic review and meta-analysis. *Eur J Radiol* 2009; 71: 164-174
18. Hebel C, et al. Negative 18F-2-fluorodeoxyglucose PET/CT predicts good cancer specific survival in patients with a suspicion of recurrent ovarian cancer. *Eur J Radiol* 2014; 83: 463-467
19. Lerman H, et al. Normal and abnormal 18F-FDG endometrial and ovarian uptake in pre- and postmenopausal patients. *JNM* 2004; 45 (2): 266-271
20. Havrilevsky L, S. Kulasingam. FDG-PET for management of cervical and ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2005; 97 (1): 183-191

## 2.2. ЛАБОРАТОРНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ

### 2.2.1. Туморни маркери за диагноза и мониториране на овариален карцином

*Веселина Колева, Яна Бочева*

Многообразието в клиничната изява, туморната генеза и профила на генна експресия на овариалния карцином (ОК) представлява предизвикателство за откриване и характеризиране на ефективни биомаркери. Към момента в различни изпитвания се проучват повече от 20 туморни маркери, открити в телесни течности или в тъкани проби: CA125, HER2/neu, Akt-2, Inhibin, HLA-G, TAT1, CASA, TPA, CEA, LPA, PAI-1, IL-6, калкреини 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13, 14, 15, hCGβcf, Prostatin, Osteopontin, митоген-активирана протеин-киназа, IGFBP-2, RSF-1, NAC-1 и HE4. Повечето от тях все още са в етап на научно изследване и само няколко са одобрени за клинично приложение, предимно за проследяване на ефект от терапия, прогресия или рецидив на болестта. Най-широко прилагани в диагностиката и проследяването на ОК са CA125 и HE4. В зависимост от клиничните индикации се изследват също AFP, beta-HCG, CA19-9, CEA, CA72-4. Към момента в официалните препоръки на NCNN, ESMO и NACB е включен CA125.

**CA125 (MUC16).** Той е повърхностно-клетъчен гликопротеин с високо молекулно тегло, който се експресира от нормална епителна тъкан на яйчник, ендометриум, ендоцервикс, Фалопиеви тръби, перитонеум, плевра, перикард, дебело черво, бъбрек и стомах. Неговата биологична функция все още не е изяснена. Поради липса на международен стандарт за калибрация на тестовете за определяне на стойностите на CA125, получени с различни методи, не са взаимнозаменими. Определената горногранична (cut off) стойност от 35 IU/mL е изчислена въз основа на 99% от разпределението на концентрации-

те, измерени при здрави индивиди. Нивата на CA125 показват тенденция да намаляват с възрастта и след менопауза. Има съобщения за расови различия сред менопаузални жени; концентрациите сред жените от Африка и Азия е с 20-50% по-ниска спрямо тези от Кавказката раса. Стойностите на CA125 се влияят също от менструалния цикъл. Повишени стойности са измерени при 1% от здравите жени, при 5% от жени с доброкачествени болести и при 28% от пациентки с негинекологични карциноми.

**CA125 за скрининг и ранно откриване на ОК.** Въпреки че около 80% от пациентките с напреднал ОК имат повишени стойности на CA125, чувствителността на маркера е лоша в ранните стадии на болестта – едва при 50% повишението се открива още в стадий I, при 90% – в стадий II и > 90% – в стадий III-IV.<sup>1</sup> Освен недостатъчна чувствителност, маркерът има и лоша специфичност – повишава се при карцином на гърда, дебелочревен карцином, карцином на панкреас, както и при редица доброкачествени състояния като ендометриоза, фиброми на матка, възпалителни болести в малък таз, сърдечна недостатъчност, чернодробни и бъбречни болести. По тази причина никоя от европейските или американските професионални общности не препоръчва еднократното определяне на CA125 за скрининг на жени без клинична симптоматика.<sup>2</sup> Основание за това дават и публикуваните през 2011 г. резултати на PLCO (Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer) скрининговото проучване, проведено в САЩ<sup>3, 4</sup>; в това рандомизирано контролирано проучване са включени 78 237 здрави жени на възраст 55-74 години, разпределени в три групи – самостоятелно определяне на CA125, CA125 в комбинация с трансвагинално ултразвуково изследване и контролна група, подложена на стандартен клиничен преглед; резултатите показват, че скринингът повишава откриваемостта на случаите с ОК без разлика в стадия на болестта към момента на диагностициране и без да намалява на смъртността. Фалшиво положителни резултати от скринингови изследвания при 10%

от жените са причина за ненужна оофоректомия при 33% от тях, а при 15% от ненужно оперираните са наблюдавани и сериозни постоперативни усложнения. Въпреки че нито самостоятелното определяне на СА125, нито трансвагиналното ултразвуково изследване дават категорични данни за намаляване смъртността от ОК, комбинацията от двете изследвания се препоръчва от консенсусна група към Националния здравен институт на САЩ (НИН) като полезно диагностично средство при жени с анамнеза за наследствен ОК и изчислен доживотен риск над 40%; в тази таргетна група се препоръчва комбиниран скрининг през 6 месеца. Ръководствата на NCCN, ESMO и NACB също подкрепят становището за полза от скрининг при индивиди с висок риск за развитие на ОК, конкретно такива с фамилна история или наличие на *BRCА*-мутация. Голямо европейско скринингово проучване UKCTOCS (UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening) се провежда в момента<sup>7</sup>; предварителни данни от него сочат, че комбиниране на ултразвуково изследване с СА125 е ефективен подход за откриване на болестта в по-ранни стадии. Проучват се и други алгоритми и комбиниране на образни и биохимични маркери за повишаване на чувствителността на скрининговите програми. Алгоритъм RОСА (Risk of Ovarian Cancer Algorithm) включва лонгитудинално проследяване на стойности на СА125, заедно с възраст и данни от ехографско изследване при жени с умерен риск; прилагането му обаче още не се препоръчва от NCCN и EORTC. За целите на скрининга са разработени няколко панела серумни маркери: OVA1 тест (включващ пет биохимични маркера) и OvaSure тест (включващ 6 биохимични маркера), чието приложение не е одобрено от организации като SGO, NCCN и ESM.

**СА125 за диференциална диагноза на тазови туморни формации.** СА125 е широко застъпен в диагностични панели за разграничаване на доброкачествени от злокачествени процеси при туморна формация в областта на малък таз, особено при менопаузални жени.

Откриването на повишени стойности на маркера е основание пациентките да бъдат насочени към специализирани клиники и оперативната интервенция да бъде извършена от квалифициран онкохирург.<sup>1</sup> Недостатъчната специфичност на маркера е причина той да бъде препоръчван само за стратификация на риска, а не за диагностика; това важи особено при млади пременопаузални пациентки. Сивата концентрационна зона при тази група е от 35 до 200 IU/mL. При менопаузални пациенти се приема, че стойности на СА125 > 95 IU/mL отдиференцират малигнени от бенигнени процеси в малък таз с позитивна предсказваща стойност – 95%.<sup>4</sup> За подобряване на диагностичната специфичност на СА125 се прилагат алгоритми за изследването му в комбинация с други туморни маркери или образни методи. Индексът за риск от малигнена болест (The Risk of Malignancy Index, RMI) използва три фактора: менопаузален статус, установена формация при ултразвуково изследване (може да бъде заменено от компютър-томография или магнитнорезонансна томография) и серумна концентрация на СА125. За отрязваща стойност се приема сбор 200 или 250 точки (според различни проучвания) и на тази основа се определя индивидуалният риск и терапевтичното поведение. При тези отрязващи стойности чувствителността на RMI е 71-78%, а специфичността му е 75-94% според различни автори. Негов основен недостатък е субективната оценка на образното изследване.

През 2010 г. FDA одобри използване на туморен маркер HE4 (Human Epididymis Protein 4) и калкулатор ROMA (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm), включващ менопаузален статус и определяне на СА125 и HE4. Данните от публикуваните проучвания за момента са разпосочни – някои дават предимство на HE4<sup>9</sup>, изследван самостоятелно като най-специфичен и чувствителен за ранни стадии на болестта, други препоръчват ROMA, особено при постменопаузални пациенти<sup>10</sup>. Публикуван през 2013 г. мета-анализ, обхващащ 6 269 болни от 31 проучвания, дава предимство на HE4 като по-чувств-

вителен (73%) и по-специфичен (89%) маркер от СА125 за ранно откриване на епителен ОК.<sup>11</sup> Поради голяма хетерогенност в дизайна на включените проучвания не могат обаче да се направят категорични препоръки.

При съмнение за герминативноклетъчен тумор, особено при жени до 40-годишна възраст, към СА125 следва да се добавят и алфа-фетопротеин (AFP) и бета-човешки хорион-гонадотропин ( $\beta$ -HCG).

**СА125 за мониториране на терапия и откриване на рецидив.** NCCN и EORTC препоръчват приложение на СА125 за проследяване на пациентки с ОК. Според американските ръководства честотата на мониториране е на интервали от 2-4 месеца през първите две години, след това – на 3-6 месеца до пета година, и по-нататък – веднъж годишно. Според европейските препоръки през първите две години проследяването следва да бъде на тримесечни интервали, а след това – през 6 месеца до пета година или до установяване на прогресия. Проследяването може да бъде както с СА125, така и с друг маркер (например HE4), който е бил повишен в етапа на диагностициране.<sup>5</sup> Най-добре проучено е значението на СА125 за мониториране на терапия и откриване на рецидив.

Възприетите сега критерии, дефинирани от *Rustin et al.*<sup>12</sup> и Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG), определят три категории на терапевтичен отговор: (i) пълен отговор – нормализиране на СА125 в две последователни определяния през интервал от един месец, едновременно с липса на данни за болест от образно изследване; (ii) частичен отговор – понижени с поне 50% в две последователни определяния на СА125 през  $\geq 28$  дни и (iii) прогресия на болестта – удвояване концентрацията на СА125 спрямо най-ниската измерена стойност. Следването на този алгоритъм изисква две определяния на СА125 преди започване

на терапия, като второто не трябва да предшества старта на лечението с повече от една седмица. За отговор на терапията е нужно понижението на концентрацията на СА125 с  $\geq 50\%$  спрямо изходната стойност; този резултат трябва да бъде потвърден с ново изследване след 21 дни. Оценка на отговор към терапия с помощта на СА125 не е приложима в случаи на плеврални или перитонеални изливи и ако пациентката е лекувана с миши моноклонални антитела в предходните 28 дни. *Gronlund et al.*<sup>18</sup> валидират критериите на GCIG за СА125-отговор за прогностична стойност, сравнявайки ги с препоръките по RECIST; при 131 болни, провеждащи втора линия химиотерапия, се доказва, че оценката, базирана на СА125, е 2.6 пъти по-точна от RECIST за предсказване на преживяемост. Прогностично значение има и абсолютната концентрация на СА125 преди начало на лечение. Серумният полуживот на СА125 по време на терапия е независим прогностичен маркер за преживяемост, риск от прогресия, време до прогресия и шанс за постигане на пълна ремисия. *Zorn et al.*<sup>19</sup>, анализирайки данни от седем проспективни рандомизирани клинични проучвания, проведени от Gynecologic Oncology Group (GOG), установяват, че концентрацията на СА125 преди започване на лечение е независим прогностичен фактор за преживяемост без прогресия при авансирал ОК, който получава стандартен режим химиотерапия. *Crawford and Peace*<sup>20</sup> проучват ролята на най-ниската достигната стойност на СА125 след края на първа линия химиотерапия като независим прогностичен фактор за риск от прогресия; макар и проведено с малка група от пациенти, проучването показва, че стойности на СА125  $\leq 10$  IU/mL са индикатор за отлична прогноза след терапия (по-дълъг период до биохимична прогресия и по-продължителна обща преживяемост).

Понастоящем оценката на туморния отговор към терапия с биологични агенти е трудна както с RECIST, така и с СА125-критерии. Морфологичните промени в тумора не винаги кореспондират с промени в размера му. В проучване на *Azad et al.*<sup>21</sup> при 42 па-

циентки, лекувани със *sorafenib* и *bevacizumab*, промените в концентрацията на CA125 не съответстват на обективния отговор, оценен с образни методи (съответствие само в 67%); изводите на авторите са, че таргетната терапия повлиява концентрацията на CA125 различно от традиционната химиотерапия с цитотоксични агенти, вероятно поради модулиране в продукцията и секрецията на маркера, поради което GCIG-критериите за отговор не са валидни при пациентки на таргетна терапия.


При злокачествен герминативноклетъчен тумор за проследяване се използват AFP и  $\beta$ -HCG. Мониторингът на лечението при пълен клиничен отговор от проведена хи-

миотерапия се извършва на всеки 2-4 месеца през първите две години (ако маркерите са първоначално повишени). При абнормни серумни нива се обсъжда високодозова или добавъчна химиотерапия. При пациенти с нормални нива на туморните маркери и образни данни за резидуален тумор се обсъжда хирургична резекция и последващ избор на химиотерапия или наблюдение. При пациенти с персистиращи високи нива на AFP и  $\beta$ -HCG след първа линия химиотерапия се препоръчва химиотерапевтичен режим TIP или високодозова химиотерапия.<sup>2</sup>

**В**

- Не се препоръчва изследване на серумни туморни маркери или комбинации (примерно OVA1 и OvaSure) за популационен скрининг и диагноза на овариален карцином.
- При индивиди с фамилен анамнез се препоръчва CA125 (в комбинация с трансвагинално ултразвуково изследване) за ранно откриване на овариален карцином.
- CA125 се препоръчва за мониториране на химиотерапевтично лечение и за ранно откриване на рецидив или прогресия при овариален карцином.
- При начално повишена концентрация на CA125 или друг маркер се препоръчва проследяване след проведено първично лечение на всеки 2-4 месеца през първите две години, на 6 месеца до пета година и веднъж годишно след пета година.
- За биохимичен критерий за отговор на терапия се препоръчва понижаване на концентрацията на CA125 с  $\geq 50\%$  спрямо изходната стойност, потвърдено повторно след 21 дни.
- При злокачествен овариален герминативноклетъчен тумор се препоръчва използване на туморни маркери AFP и  $\beta$ -HCG в комбинация с образни и клинични методи.
- При злокачествен овариален герминативноклетъчен тумор с първоначално абнормни серумни маркери и пълен клиничен отговор от химиотерапия се препоръчва мониториране на AFP и  $\beta$ -HCG на всеки 2-4 месеца през първите две години.

C	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ За диференциране на бенигна от малигна формация в малък таз се препоръчва комбинирано изследване на СА125 и HE4 и изчисляване на индекс ROMA.</li> <li>■ Като прогностичен маркер за риск от прогресия се препоръчва най-ниската стойност на СА125, постигната в хода на лечение.</li> </ul>
D	<p>За проследяване на малигнен овариален епителен тумор с негативен СА125 се препоръчва изследване на HE4.</p>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Оценка на отговор към терапия с помощта на СА125 не е приложима в случаи на плеврални или перитонеални изливи.</li> <li>■ СА125 не е валидиран за проследяване на терапия с молекулярно-биологични агенти.</li> <li>■ В рамките на проследяване на пациент с овариален карцином следва да се използва един и същ аналитичен метод и клинична лаборатория, работеща според стандартите за външен и вътрешен качествен контрол.</li> </ul>
---	---

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ledermann JA, et al. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013; 24 (Suppl. 6): vi24-32
2. NCCN Clinical practice guidelines in oncology. Ovarian Cancer v 2.2014. Available at: [www.nccn.org](http://www.nccn.org)
3. Algeciras-Schimmich A. Ovarian Cancer. A review of current serum markers and their clinical applications. *Clin Lab News* 2013; 39 (3): 1-6
4. Sturgeon C, et al. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines for use of tumor markers in testicular, prostate, colorectal, breast, and ovarian cancers. *Clinical Chemistry* 2008; 54: 12 e11-e79
5. Marcus CS, et al. Current approaches and challenges in managing and monitoring treatment response in ovarian cancer. *J Cancer* 2014; 5 (1): 25-30. Available at: [www.jcancer.org/v05p0025.htm](http://www.jcancer.org/v05p0025.htm)
6. Buys SS, et al. Effect of screening on ovarian cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2011; 305: 2295-2303
7. Menon U, 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: 327-40
8. Slomski A. Screening women for ovarian cancer still does more harm than good. *JAMA* 2012; 307 (23): 2474-2475

9. Moore RG, et al. The use of multiple novel tumor biomarkers for the detection of ovarian carcinoma in patients with a pelvic mass. *Gynecol Oncol* 2008; 108: 402-408
10. Moore RG, et al. Evaluation of diagnostic accuracy of the risk of ovarian malignancy algorithm in women with a pelvic mass. *Obstet Gynecol* 2011; 118: 280-288
11. Zhijun Yang, et al. Clinical value of serum human epididymis protein 4 assay in the diagnosis of ovarian cancer: a meta analysis. *Onco Targets and Therapy* 2013; 6: 957-966
12. Rustin GJ, et al. Definitions for response and progression in ovarian cancer clinical trials incorporating RECIST 1.1 and CA 125 agreed by the Gynecological Cancer Intergroup (GCIG). International journal of gynecological cancer. *J Int Gyn Cancer Society* 2011; 21: 419-423
13. Society of Gynecologic Oncologists Statement on Use of CA125 for Monitoring Ovarian Cancer, 2009. Available at: [www.sgo.org](http://www.sgo.org)
14. Fleming ND, et al. CA125 surveillance increases optimal resectability at secondary cytoreductive surgery for recurrent epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2011; 121: 249-252
15. Rustin GJ, et al. Use of CA-125 to define progression of ovarian cancer in patients with persistently elevated levels. *J Clin Oncol* 2001; 19: 4054-4057
16. Gu P, et al. CA 125, PET alone, PET-CT, CT and MRI in diagnosing recurrent ovarian carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Radiol* 2009; 71: 164-174
17. Van Altena AM, et al. CA125 nadir concentration is an independent predictor of tumor recurrence in patients with ovarian cancer: a population-based study. *Gynecol Oncol* 2010; 119: 265-269
18. Gronlund B, et al. Should CA-125 response criteria are preferred to response evaluation criteria in solid tumors (RECIST) for prognostication during second-line chemotherapy of ovarian carcinoma? *J Clin Oncol* 2004; 22: 4051-4058
19. Zorn KZ, et al. Prognostic value of pretreatment CA 125 in patients with advanced ovarian carcinoma. *Cancer* 2009; 115: 1028-1035
20. Crawford SM, Peace J. Does the nadir CA125 concentration predicts a long-term outcome after chemotherapy for carcinoma of the ovary? *Ann Oncol* 2005; 16: 47-50
21. Azad NS, et al. Lack of reliability of CA125 response criteria with anti-VEGF molecularly targeted therapy. *Cancer* 2008; 112: 1726-1732
22. Pignata S, et al. Follow-up with CA125 after primary therapy of advanced ovarian cancer: in favor of continuing to prescribe CA125 during follow-up. *Ann Onc* 2011; 22: 40-44
23. Salani R, et al. Post treatment surveillance and diagnosis of recurrence in women with gynecologic malignancies: Society of Gynecologic Oncologists recommendations. *Am J Obst Gynecol* 2011; 204: 466-478



## 2.3. МОРФОЛОГИЧНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ

### 2.3.1. Цитопатологична диагноза

Светлана Христова

Цитопатологичните изследвания като метод в рутинната (скринингова) диференциална диагностика на овариални тумори имат относително ограничена стойност предвид множеството доброкачествени и/или неопластични процеси, ангажиращи органите в коремната кухина. Независимо от това, практическо приложение имат клиникоморфологични цитологични методи като тънкоиглена аспирационна биопсия (ТАБ) и ексфолиативната цитология в контекста на предоперативна и интраоперативна диагностика, стадиране и проследяване на пациентки с насоченост за гинекологична неоплазма.<sup>1,2</sup>

**Предоперативна цитологична диагностика.** *Тънкоиглена аспирационна биопсия на яйчникови кисти.* Намира приложение за разпознаване и диференциална диагноза между доброкачествени кистични формации и кистични неоплазми както на яйчник и Фалопиева тръба (аднекси) в начален стадии, така и за верификация на локално разпространяващи се и/или перитонеални формации при иноперабилни пациенти. Диагностичната стойност е в пряка зависимост от количеството на предоставения материал и опита на изследващия цитопатолог. В най-добрите варианти се очаква разпознаване на туморни клетки с точност между 85-96% от случаите. Негативни цитограми (липса на туморни клетки) или вторични клетъчни дегенеративни промени не би трябвало да се приемат като недиагностични, а изискващи повторни изследвания.<sup>3</sup> Процентът на фалшивопозитивни диагнози варира от 0% до 5%.<sup>5</sup> Трябва да се има предвид, че морфологична диференциална диагноза между яйчникови тумори с нисък

малигнен потенциал и високодиференцирани цистаденокарциноми, както и между серозни/муцинозни неоплазми с гранична малигненост и инвазивните им варианти (виж Раздел 2.3.2), не би могла да бъде направена въз основа на цитологично изследване. Значително са ограничени възможностите за разпознаване на първични ендометриоидни карциноми, смесени *Muller*-ови и герминативноклетъчни тумори, вкл. и вторични (метастатични) неоплазми.<sup>2-4</sup>

*Цитологично изследване на асцит/плеврални изливи.* Точността на цитоморфологична диагностика при малигнени изливи е индивидуална, варира при отделни пациенти и е в зависимост от клиникопатологичната корелация, особено когато не е уточнена първична туморна локализация. В около 15% от тумор-свързаните ацити се касае за окултен карцином. Над 50% от тях са свързани с овариален карцином (ОК).<sup>6-8</sup> Плеврални изливи с клинично очаквана туморна патогенеза при жени по-често се дължат на метастатичен карцином на гърда с последваща честота на белодробен и ОК.<sup>7,8</sup> Цитологичната характеристика при изследване на изливи се базира на повишен цеуларитет и добър опит при разпознаване на мезотелната популация (пролифериращи и дегенеративни мезотелни клетки).<sup>7,8</sup>

**Интраоперативна цитологична диагностика.** *Отпечаткова цитология (цитологичен гефрир).* Намира приложение или като самостоятелен метод, или в допълнение към хистологичен гефрир за прецизно разпознаване на клетъчната туморна характеристика. Диагностичната стойност на метода значително варира в множество клинични проучвания с чувствителност – 79-96% и специфичност между 92-96% до 100%.<sup>9-11</sup>

*Перитонеален лаваж.* Като цитологичен диагностичен метод за първи път той е описан от *WC Keettel* и *HG Elkins* (1956 г.) при оценка на гинекологични неоплазии с идеята за

откриване на „ранно“ разпространение на ОК.<sup>12</sup> През 1971 г. *WT Creasman* и *F Rutledge* публикуват данни за пряка зависимост между наличие на туморни клетки в перитонеален лаваж и прогноза при ОК, ендометриален и цервикален карцином.<sup>13</sup> От 1975 г. FIGO го въвежда като задължително изискване за клинично стадирание на ОК, имащ прогностично значение. Диагностициране на туморни клетки в перитонеален лаваж се класифицира в стадий IC (виж *Раздел 3.1.*).<sup>14</sup> Сравнителни проучвания регистрират петгодишна преживяемост при 90% от пациенти с високодиференциран ОК (G1) в стадий IA в сравнение с 56% до 68% от тези, при които се установява капсулна руптура и екстраовариално разпространение. Наличието на атипични клетки в перитонеален лаваж се приема за неблагоприятна прогноза с едно изключение – овариални епителни тумори с гранична малигненост.<sup>15-18</sup> Проведени са три рандомизирани клинични проучвания, публикувани съответно през 1986, 1998 и 2008 г. и отнасящи се до прогноза и лечение при ранен ОК. Дискутабилни са въпросите за наличие и характеристика на клетъчната популация в асцит/перитонеален лаваж и хистологично установена капсулна руптура.<sup>17,19</sup> Последното рандомизирано проучване (2008 г.), проведено от *GK Chan et al.* (Gynecologic oncology group study, American Cancer Society), установява в 69.8% от пациентите наличие на асцит, 25% от които е с цитология, позитивна за туморни клетки, и в 68% – с негативна. Според настоящите стандарти на NCCN (2013 г.) по време на хирургични процедури се изисква аспирация на налична асцитна течност или перитонеален лаваж. При липса на интраоперативно видими метастатични лезии в коремна кухина се препоръчва изследване на отпечаткова цитология от интраперитонеални диафрагмални куполи. Налага се идеята, че цитологично изследване на асцит/перитонеален лаваж не е самостоятелен прогностичен фактор и трябва да се оценява в контекста на клетъчния му състав, стадия на болестта и/или терапевтичния подход.<sup>19, 20</sup> Едно българско проучване за 13-годишен

период (2000-2012 г.), включващо проследяване на 215 пациентки с ранен епителен ОК, е проведено от *Н. Лазаров и съавт.* и установява липса на корелация между наличен асцит и прогресия/преживяемост ( $p > 0.5$ ); петгодишна преживяемост е регистрирана при позитивен за туморни клетки перитонеален лаваж в 33.3% срещу 79% при негативни ( $p = 0.0059$ ).<sup>20</sup> Важен проблем за прецизиране на интраоперативна цитологична верификация при налични туморни клетки в асцит/перитонеален лаваж е времето и причината за разпространение на неопластичния процес извън капсулата на яйчника (т.е. капсулна руптура); това би могло да бъде резултат на: (1) истинска туморна прогресия с карциноза; (2) предоперативни манипулации и (3) в хода на оперативна интервенция.<sup>17-19</sup> Друг диагностичен проблем се обуславя от факта, че клетъчни популации от доброкачествени процеси (ендометриоза, ендосалпингоза, реактивни мезотелни пролиферации) би могло погрешно да бъдат интерпретирани като малигнени. Диференциално-диагностични трудности възникват и при цитологично изследване, насочено за доказване на персистиране или рецидив на болестта при оперирани пациентки с проведено химио- и/или лъчелечение; те се обуславят от вторична алтерация на нормални мезотелни клетки, представена от по-голям размер, анизонуклеоза, поява на нуклеоли и други промени, които имитират атипичност.<sup>17,18</sup>

**Цитологични методи за морфологична диагностика. Методи за фиксация.** Преданалитичната обработка на материали от ТАБ, асцит/перитонеален лаваж изисква бързо поставяне на течността в сух съд (контейнер) и добавяне на 3-5 IU *Heparin* на милилитър обем, което съхранява клетъчния състав и пречи на преципитацията при наличен белтъчен компонент или кръв. При перитонеален лаваж от пространство на *Douglas*, коремна кухина, вкл. и от двата диафрагмални купола, трябва да се използва стерилен физиологичен разтвор, като материалите се изпращат диференцирано

според локализацията. Препоръчително е тяхното бързо изпращане за цитологично изследване. По изключение е възможно материалът да се съхранява до 72 часа в хладилник при температура максимум до 4°C, но при задължително условие да не бъде замразяван. Алтернативен метод за съхраняване на клетъчен състав и транспорт на материали е чрез течено-базирана цитология.<sup>17, 22</sup> При налични тъканны фрагменти в представения материал те могат да бъдат допълнително диагностицирани под форма на хистологично (биопсично) изследване.<sup>21</sup>

*Препоръчителни оцветителни техники.* Цитологичните оцветителни техники зависят от практиката на съответната лаборатория. Според стандарта на FIGO/NCCN при перитонеален лаваж се препоръчва оцветяване по *Papanicolaou*. Друг метод е оцветяване по *Pappenheim (May-Grunwald-Giems)*, който дава много по-добра информация за клетъчния състав и морфологията на налични туморни клетки.<sup>1, 14, 18, 22</sup>

**В**

При липса на туморна инвазия в коремната кухина по време на оперативна интервенция за овариален карцином се препоръчва задължително извършване на цитологично изследване на перитонеален лаваж и отпечаткова цитология от интраабдоминална повърхност на диафрагмални куполи.



- Цитологично изследване на перитонеален смив при ранен овариален карцином има прогностично и предиктивно значение при доказване на наличие на туморни (атипични) клетки.
- Липса на туморни клетки при цитологично изследване на асцит/перитонеален смив не е равнозначна на негативна находка; изследването зависи от адекватността и начина на придобиване на материала.
- Всички цитологични материали, представени като течност (асцит, изливи в коремна/плеврална кухина или перитонеален лаваж), трябва да бъдат изпращани за изследване непосредствено след добиването им; това осигурява съхраняване на клетъчния им състав и намалява процента на фалшивонегативни оценки.
- Задължително е използване на консерванти – *herapin* или *натриев цитрат*.
- При интраоперативно направени цитологични намазки от диафрагмални куполи се изисква фиксиране на въздух.
- Препоръчителни оцветителни техники за цитологично изследване са *May-Grunwald-Giems (Pappenheim)*, *Diff-Quik* и *Papanicolaou (Cytocolor)*.

## ЛИТЕРАТУРА

- Ovarian cancer, including fallopian tube cancer and primary peritoneal cancer. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Version 2.2013. p.3. Available at: [www.nccn.org](http://www.nccn.org)
- Mathur SR. Ovarian Cancer: Role of Cytology. *Ind. J Med&Ped Oncol* 2007; 27 (Suppl.1): 5
- Ganjei P, et al. Aspiration cytology of neoplastic and non-neoplastic ovarian cysts: is it accurate? *Int J Gynecol Pathol* 1996; 15 (2): 94-101
- Khan N, et al. Neoplastic and nonneoplastic ovarian masses: Diagnosis on cytology. *Journal of Cytology* 2009; 26 (4): 124-133
- Nadji M, et al. Fine needle aspiration cytology in gynecologic oncology. II. Morphologic aspects. *Acta Cytol* 1979; 23: 380-388
- Bandyopadhyay A, et al. Fine needle aspiration cytology of ovarian tumors with histological correlation. *J Cytol* 2012; 29 (1): 35-40
- Nguen G-K. Essentials of fluid cytology. Serous effusions, I ed., ISBN: 978-0-9780929-3-1 24-27; 2009, 26-28
- Boerner SL. Mimicry and pitfalls in effusion cytology. *Pathology Case Reviews* 2006; 11: 85
- Michael CW, et al. Intraoperative consultation in ovarian lesions: A comparison between cytology and frozen section. *Diagn Cytopathol* 1996;15: 387-394
- Khan N, et al. Non neoplastic and neoplastic ovarian masses- Diagnosis on cytology. *J Cytol* 2009; 26: 129-133
- Dey S, et al. Role of intraoperative imprint cytology in diagnosis of suspected ovarian neoplasms. *Asian Pacific J Cancer Prev* 2010; 11: 1389-1391
- Keettel WC, Elkins HG. Experience with radioactive colloidal gold in the treatment of ovarian carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1956; 71: 553-568
- Creasman WT, Rutledge F. The prognostic value of peritoneal cytology in gynecologic malignant disease. *Am J Obstet Gynecol* 1971; 110: 773-781
- Prat J. FIGO Guidelines. Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *Int J Gynecol Obstet* 2013; <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijgo.2013.10.001>.
- Cannistra SA, et al. Ovarian cancer, fallopian tube carcinoma, and peritoneal carcinoma. In: De Vita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, editors. DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles and Practice of Oncology. 9th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams, Wilkins; 2011. p. 1368-1369
- Lee KR, et al. Surface epithelialstromal tumours: Tumours of the ovary and peritoneum. WHO classification of tumours: Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs. Lyon: IARC Press; 2003. p. 117-145
- Lin O. Challenges in the interpretation of peritoneal cytologic specimens. *Arch Pathol Lab Med* 2009; 133: 739-742
- Rodriguez EF, et al. Abdominopelvic washings: A comprehensive review. *Cytol Journal* 2013; 10: 7-29
- Chan GK, et al. Early-stage ovarian cancer patients constitute a heterogeneous group with respect to risk of recurrence and survival. A Gynecologic Oncology Group Study. *American Cancer Society. Cancer* 2008; 112: 2202-2210
- Lazarov N, et al. Role of ascites and peritoneal cytology as prognostic factor for patients with early epithelial ovarian cancer. *Trakia Journal of Sciences* 2013; 4: 359-361
- American society of cytopathology. Executive Board, II. Specimen collection and submission, 2004; 3-6
- Nathan NA, et al. Cell Block Cytology. Improved preparation and its efficacy in diagnostic cytology. *Am J Clin Pathol* 2000; 114: 599-606

### 2.3.2. Патологична диагноза и класификации

Весела Иванова, Петър Гевев

**Овариален карцином.** Приблизително 90% от злокачествените неоплазми на яйчник са с епителен произход (карциноми); значително по-редки са малигнените герминативноклетъчни или потенциално малигнени тумори на половата връв. Класификацията на СЗО отдава предимство на класическите хистологични белези, дефинирайки следните типове овариални карциноми (ОК): серозни, муцинозни, ендометриоидни, светлоклетъчни, малигнен *Brenner*-ов тумор, серомуцинозни, недиференцирани, карциносаркоми.<sup>1</sup> Нито един от изброените хистотипове няма нормален яйчников аналог и развитието им дълго време се обясняваше с *Müller*-ова „неометаплазия“ на повърхностния овариален епител. Откриването на преканцерозни лезии извън яйчника и проследяване на генетични събития в овариалната канцерогенеза доведе до смяна на парадигмата: произходът на серозните карциноми днес се свързва с епитела на фимбриалния край на Фалопиевите тръби; на ендометриоидните и светлоклетъчните – с ектопичен ендометриален епител (овариална ендометриоза). Въпреки клиничното схващане за ОК като една болест с много лица, проучванията от последните години показват, че пет основни морфологични типа представляват отделни нозологични единици с различна патогенеза, асоциират се с отделни прекурсорни лезии и специфични молекулярни промени, имат характерен имунохистохимичен профил, различно биологично поведение и прогноза (*Табл. 1*).<sup>2</sup> За отделните категории се препоръчват различни схеми за градиране и критерии за отдиференциране на гранични тумори от карциноми.<sup>3</sup> В ерата на персонализирана медицина репродуцируемото хистологично типизиране и градиране на ОК е *conditio sine qua non* за успешна терапия.

**Малигнени епителни тумори (карциноми).** Серозни карциноми (СК). Представяват най-често срещаният хистологичен тип ОК – около 70%, като над 80% от авансиралите случаи (стадий III/IV) са серозни.<sup>4</sup> Подразделят се на СК с ниска и висока степен на малигненост, които на практика са не просто степени на една и съща неоплазма, а две различни болести. Серозните карциноми с ниска степен на малигненост представляват само около 5% от ОК, асоциират се с гранични серозни тумори като прекурсорна лезия и споделят с тях *KRAS*- или *BRAF*-мутации, диагностицират се при по-млади пациентки и имат по-добра прогноза.<sup>2,5</sup> Две трети от всички ОК са СК с висока степен на малигненост, които обичайно се диагностицират в напреднал стадий, показват *TP53*- и *BRCA1/2*-мутации и появята им се свързва със серозния тубарен интраепителен карцином, локализиран във фимбриалния край на маточните тръби. Градирането на СК се базира на ядрен атипизъм и митотична активност. При карциноми с ниска степен на малигненост (G1) ядрата са униформени, с лек до умерен атипизъм и ниска митотична активност: 12 или по-малко (най-често около 2) митотични фигури на 10 полета на голямо увеличение (МФ/10 ПГУ). Карциномите с висока степен на малигненост (G2-3) изискват умерено или изразено атипични ядра с трикратни вариации в размера и чести митози (> 12 МФ/10 ПГУ), обичайно се срещат некрози и многоядрени клетки с причудлив вид. Повечето СК демонстрират папиларна архитектура с добре оформени папили или видими цепковидни пространства и наличие на псамомни телца, но понякога доминира glandуларен, криброзен, солиден, микрокистичен или трабекуларен тип на растеж. При приложение на неоадювантна химиотерапия е възможно да не се установи резидуален тумор поради изразена некроза, възпаление или фиброза. Под въздействие на химиотерапията туморните клетки показват обилна светла или еозинофила цитоплазма и бизарни ядра, а карциномът може погрешно

Таблица 1. Клинични и молекулярни белези на основните типове овариални карциноми.

	Серозен ОК с висока степен на малигненост	Серозен ОК с ниска степен на малигненост	Муцинозен ОК	Ендометриоиден ОК	Светлоклетъчен ОК
Рискови фактори	<i>BRCA1/2</i>	?	?	Синдром на <i>Lynch</i>	Синдром на <i>Lynch</i>
Прекурсорни лезии	Серозен тубарен интраепителен карцином	Серозен граничен тумор	Муцинозен граничен тумор	Атипична ендометриоза	Атипична ендометриоза
Разпространение	Ранна карциноматоза	Карциноматоза	Ограничен в яйчника	Ограничен в малък таз	Ограничен в малък таз
Генетични мутации	<i>TP53, BRCA1/2</i>	<i>KRAS / BRAF</i>	<i>KRAS / HER2</i>	<i>CTNNB1, PTEN, ARID1A</i>	<i>HNF-1β, ARID1A, PIK3CA, PTEN</i>
Имунохистохимичен профил	WT1+, ER+, p53+, p16+	WT1+, ER+, p53-	WT1-, ER-, p53±, MUC5AC / MUC2+	WT1-, ER+, p53-, β-catenin+	WT1-, ER-, p53-, HNF-1β+
Химиочувствителност	Висока	Средна	Ниска	Висока	Ниска
Прогноза	Лоша	Средна	Добра	Добра	Средна

С p53(+) е означена аберантна експресия (свръхекспресия или пълна липса, свързана с *TP53* мутация), с p53(-) – „див тип” експресия (несвързана с *TP53* мутация)

да бъде диагностициран като светлоклетъчен. Имунохистохимично (ИХХ) всички СК експресират WT1; тези с ниска степен на малигненост показват по-висока експресия на ER и „див тип” p53-експресия, докато карциномите с висока степен на малигненост са с аберантна p53-експресия (по типа „всичко или нищо”), сигнификантно по-висок Ki-67 (MIB1) пролиферативен индекс и дифузна позитивност за p16.<sup>6</sup> Честото комбиниране на карциноми с ниска степен на малигненост с бенигнено изглеждащи участъ-

ци обуславя 20-30% вероятност за грешна диагноза *граничен серозен тумор* (синоним: атипичен пролиферативен, тумор с граничен малигнен потенциал) на геффрир, която след изследване на достатъчен брой срезове се променя на *карцином*. Четвърта редакция на СЗО-класификацията на овариалните серозни тумори въвежда нова категория: *серозен граничен тумор – микропапиларен вариант* (синоним: неинвазивен серозен карцином с ниска степен на малигненост).<sup>1</sup> При него дисталните папиларни разклонене-

ния са дълги и тънки, излизаци директно от грубите централни фиброваскуларни оси, без характерната за граничните лезии йерархичност; понякога сливането на папилите придава криброзен вид. Диагностицирането на този вариант изисква наличие на поле с диаметър минимум 5 mm с микропапиларен или крибриформен начин на растеж. Лезията има по-агресивно биологично поведение в сравнение с останалите серозни гранични тумори: сигнификантно по-често се асоциира с инвазивни перитонеални импланти, засягане на лимфните възли, рецидивирание и летален изход.<sup>7,8</sup> Основна хистологична находка в перитонеум и лимфни възли при пациенти с гранични серозни тумори е ендосалпингоза, но с най-голямо значение е отдиференцирането на инвазивни перитонеални импланти и на истински метастази в лимфни възли: хистологичен критерий е безразборният инфилтративен растеж на папиларни или жлезни структури с криброзен вид и цитологичен атипизъм. СЗО препоръчва инвазивните импланти да се означават като *серозен карцином с ниска степен на малигненост*, а терминът *импланти* да се запази за неинвазивните.

*Муцинозни карциноми.* Първичните овариални муцинозни карциноми (МК) засягат широк възрастов контингент. По-нови проучвания с прецизно изключване на метастатични муцинозни тумори водят до рязко снижаване на честотата на овариалните МК – от 10-15% на около 3%, като само 1% от авансиралите случаи (стадий III/IV) са от този хистологичен тип.<sup>4</sup> Комбинация от следните белези (не патогномонични) е в полза на метастатична природа на овариални муцинозни лезии: билатерални тумори с малък размер (< 10 cm), нодуларен начин на растеж, депозити по повърхността на яйчника, наличие на туморни емболи, деструктивна стромална инвазия, единични инфилтриращи клетки или клетки тип „пръстен с камък“ (signet-ring cells), екстраовариално разпространение. Според дефиницията на СЗО овариалните МК са съ-

ставени от гастро-интестинален тип клетки, съдържащи интрацитоплазмен муцин.<sup>1</sup> Обичайният начин на растеж е кистично-гландуларен. Често в един тумор може да се види целият спектър от архитектурен и цитологичен атипизъм, съответстващ на бенигнени през гранични до малигнени лезии. *KRAS*-мутации се идентифицират във всеки един от тези участъци, което означава, че са ранно събитие в еволюцията им; за разлика от серозните карциноми с ниска степен на малигненост *BRAF*-мутации не се установяват; в 15-20% от случаите се доказва *HER2*-амплификация.<sup>1,9</sup> В категорията на граничните муцинозни тумори се включват и тези с интраепителен карцином, дефиниран като наличие на недвусмислено малигнен клетъчен атипизъм в зона < 10 mm<sup>2</sup> – при тях е налице нисък риск от рецидив (< 5%).<sup>10</sup> Диагностицирането на карцином изисква идентифициране на инвазия, която може да бъде експанзивна (недеструктивна) или инфилтративна (деструктивна). При втория тип се намират очевидни данни за инвазия: жлези, туморни гнезда или единични неопластични клетки, инфилтриращи стромата и предизвикващи дезмопластична реакция. Експанзивният тип инвазия (свързана с по-добра прогноза) се определя като наличие на жлези с архитектурен комплекситет, с минимална до липсваща строма между тях или крибриформен начин на растеж в зона > 10 mm<sup>2</sup> (или > 3 mm във всяка от двете проекции). При тристепенно градиране (препоръчвано от Royal College of Pathologists<sup>3</sup>) повечето МК са високоили умеренодиференцирани (G1-2). При граничните и малигнени муцинозни тумори е възможно да се намерят отчетливо ограничени зони с висок целуларитет, наречени мурални нодули. Те могат да бъдат бенигнени (саркомоподобни) или малигнени – най-често анапластичен карцином, възможно сарком или карциносарком. Мурални нодули от различен тип могат да се открият в една и съща неоплазма. Наличието на нодул с характеристика на анапластичен карцином не влошава прогнозата при пациенти с

МК в стадий IA.<sup>11</sup> Имунохистохимично (ИХХ)<sup>1</sup> първичните овариални МК са дифузно и интензивно позитивни за CK7, но фокално и слабо за CK20 и CDX2 (обратно на колоректални аденокарциноми). В сравнение с панкреатичните дуктални карциноми, половината от които за загубили Dpc4-експресия, първичните овариални МК експресират Dpc4 (SMAD4); 50% от МК показват аберантна p53-експресия. Нискодиференцираните (G3) МК с ограничена продукция на муцин изискват разграничаване от серозни или ендометриоидни ОК: обичайно МК са негативни за WT1, ER, p16 и  $\beta$ -catenin, но имунопозитивни за MUC5CA и MUC2. Бенигнените саркомоподобни мурални нодули коекспресират виментин (интензивно и дифузно) и цитокератин (слабо и фокално), докато тези, представляващи анапластични карциноми, обичайно показват интензивна и дифузна експресия на цитокератин.

*Перитонеален псевдомиксом.* Това е клиничен термин, с който се означава наличието на муцинозен асцит или желеподобни туморни маси в коремна/тазова кухина, често в комбинация с абдоминален или овариален тумор. Налице са морфологични, имунохистохимични и молекулярно-генетични доказателства, че ангажирането на яйчниците при тези случаи е вторично.<sup>12</sup> Приети са термините *дисеминирана перитонеална аденомуциноза* (при наличие на муцинозна неоплазма на апендикс с ниска степен на малигненост) и *перитонеална муцинозна карциноматоза* (при високостепенна неоплазма). При аденомуциноза хистологичната находка е доминирана от муцинозни езера с оскъден бенигнен или цитологично граничен епител, докато муцинозната карциноматоза се характеризира с обилие от очевидно малигнен епител под форма на жлези или отделни клетки тип “пръстен с камък”. Разграничението им е прогностично обособено с 84% петгодишна преживяемост за първия тип и 6.7% – за втория.<sup>13</sup>

*Ендометриоидни карциноми.* Овариалните ендометриоидни карциноми (ЕК) се диагностицират предимно в постменопаузална възраст, като повечето са с ниска степен на малигненост, ограничени в яйчник (стадий I). Относителният им дял е 9-11%.<sup>4</sup> Често се развиват на базата на ендометриозни кисти или граничен аденофибром. Притежават подобна на ендометриалните карциноми честота на соматични мутации в  $\beta$ -catenin (CTNNB1)-ген (добър прогностичен белег), но по-ниска от тях честота на микросателитна нестабилност и PTEN-алтерации.<sup>2</sup> Мутации в тумор-супресорния ген ARID1A се идентифицират не само в ЕК, но и в прекурсорната им лезия – атипична ендометриоза.<sup>14</sup> Наличието на последната в континуитет с тумора е важен белег за първичната природа на овариалните ЕК в случаите със синхронни или метахронни карциноми на ендометриум. При пациенти с фамилен неполипозен колоректален карцином (синдром на Lynch) най-често диагностицирани овариални тумори са асоциираните с ендометриоза – ендометриоиден и светлоклетъчен. Хистологичната диагноза на овариалните ЕК се базира на критерии, приети за маточния им еквивалент: деструктивна стромална инвазия с дезмопластична реакция или по-често срещан вариант – конфлуиране на жлези с изчезване на интервенираща строма или папиларна архитектоника, дори при ниска степен на ядрена атипия (експанзивен тип инвазия). Повечето ЕК показват сквамозна или муцинозна диференциация, понякога – секреторни промени, рядко – оксифилни или вретеновидни клетки, както и структури, наподобяващи тумори на половата връв. Препоръчва се използване на тристепенната схема за градиране на FIGO, прилагана при ендометриални карциноми<sup>3</sup>, като при нискодиференцирани варианти е желателно използване на ИХХ-верификация за изключване на серозен карцином. Обичайно ЕК са WT1- и p16-негативни, ER- и PR-позитивни, с „див тип” p53-експресия и ядрена експресия на  $\beta$ -catenin.<sup>15</sup> За одиференциране от метастати-



чен колоректален карцином се използва реципрочната експресия на CK7, ER и CA125 (дифузно позитивна при ЕК) и CK20 и СЕА (негативна), докато CDX2 е ненадежден маркер с фокална позитивност при ЕК (сквамозните морули задължително са позитивни<sup>4</sup>); полезно е търсене на определени морфологични детайли: наличие на сквамозни елементи, ендометриоза или аденофибром (при ЕК) и сегментни или интралуменални (“dirty”) некрози (при колоректален карцином).

*Светлоклетъчни карциноми.* Честотата на първични овариални светлоклетъчни карциноми (СКК) е еквивалентна на тази на ЕК – 12-13%, като повечето се диагностицират в ранен стадий (стадий I-II).<sup>4</sup> Около 50-70% от СКК се асоциират с пелвична и/или овариална ендометриоза и споделят с прекурсорната лезия мутации в *ARID1A*- и *HNF-1β*-гени.<sup>2,14</sup> Характерен хистологичен белег на СКК са клетките с кабаровидна форма (hobnail cells) и светла цитоплазма (по-рядко оксифилни клетки) в съчетание с папиларна, тубулокистична или солидна архитектура. Папилите на СКК се различават от тези на серозния карцином: къси, окръглени, с еозинофилна хиалинизирана строма, тапицирани само с един-два реда епител. Характерна е ниска митотична активност (< 5 МФ/10ПГУ). Понякога се намират зони с бенигнен или граничен светлоклетъчен тумор (аденофибром), разграничавани от карцином по степен на клетъчен атипизъм и липса на промени в стромата (оток, миксоматоза или дезмоплазия). Препоръчва се автоматично градиране на СКК като трета спепен на малигненост.<sup>3</sup> Традиционно се приема, че СКК имат лоша прогноза в напреднал стадий, което се дължи на резистентност към класическа химиотерапия и неколккратно по-висок риск за венозна тромбемболия. Имунохистохимично СКК се квалифицират като „тройнонегативни“, защото не експресират WT1, ER и p53<sup>16</sup>; високочувствителен и специфичен техен маркер е HNF-1β<sup>17</sup>.

*Малигнен Brenner-ов тумор.* Рядко диагностицирана овариална неоплазма, хистологично наподобяваща инвазивен уротелен, понякога – сквамозен карцином, но задължително в комбинация с бенигнен или граничен Brenner-ов тумор. Категорията *преходноклетъчен карцином* (малигнен уротел без наличие на бенигнен или граничен Brenner-ов тумор) не е включена в последната редакция на СЗО-класификация на овариални тумори.<sup>1</sup> Счита се, че преходноклетъчните представляват вариант на високомалигнен серозен или ендометриоден карцином поради ИХХ-експресия на WT1 и свръхекспресия на p53, но не и на маркери за уротелна диференциация.<sup>18</sup>

*Серомуцинозни карциноми* (синоними: ендоцервикален тип муцинозни карциноми, смесени карциноми от Müller-ов тип).<sup>1</sup> Тази нова категория карциноми, обособена в СЗО-класификацията, представлява комбинация от малигнен серозен и муцинозен епител от ендоцервикален тип. Обичайна находка са и фокуси от светли клетки, както и полета с ендометриодна и сквамозна диференциация. Митотичната активност тенденциозно е ниска (< 5 МФ/10 ПГУ). Патогенезата на тези тумори все още е неясна, но съчетанието с ендометриоза (възможност за муцинозна метаплазия с последваща трансформация в бенигнен и граничен муцинозен тумор) и установяването на *ARID1A*-мутации, насочват към овариална ендометриоза като прекурсорна лезия.<sup>19</sup> Имунохистохимичният профил включва CK7(+)/CK20(-)/CDX2(-), както и експресия на ER и PR. Освен серомуцинозните карциноми, на практика всички епителни овариални тумори могат да представляват смес от различни клетъчни типове. Най-често се среща комбинация между ендометриоден и светлоклетъчен карцином, което е лесно обяснимо предвид каузална връзка с овариална ендометриоза. Смесените карциноми следва да се квалифицират според доминиращия тип, като по-малките компоненти също се включат в диагнозата. Смесените ендометриодно-муцинозни карциноми трябва да се разглеждат като ендометриоден

карцином с изразена муцинозна диференциация, подобно на ендометриоиден със сквамозна диференциация, който по презумпция не се класифицира като смесен карцином.

*Недиференцирани карциноми.*<sup>1</sup> Представяват малигнени епителни тумори без белези на специфична Müller-ова диференциация. Хистологично се наблюдават полета от монотонни, дискохезивни малигнени клетки с висока митотична активност, често в комбинация с географски тип некрози. Недиференцираните карциноми вероятно представляват крайна точка в спектъра на серозните карциноми, тъй като при внимателно търсене и изследване на допълнителен материал могат да се открият папиларни формации, цепковидни пространства или псамомни телца, а експресията на WT1 в повечето от тях подкрепя тази теория. Комбинацията с нискодиференциран ендометриоиден карцином предполага и възможност за прогресия на ЕК в част от случаите.

*Карциносаркоми* (синоними: малигнени смесени мезодермални/Müller-ови тумори).<sup>1</sup> Представяват бифазни неоплазми, съставени от карцином с висока степен на малигненост (най-често серозен) и сарком. Посредством хистологични и молекулярно-генетични проучвания е доказан епителният моноклонален произход на двете компоненти – карциносаркомите на практика са метапластични карциноми с хетероложна диференциация.<sup>1</sup>

*Тумори на половата връв.*<sup>1</sup> Най-често срещан потенциално малигнен тумор от тази категория е гранулозоклетъчният тумор, отличаващ се с индолентен клиничен ход и добра прогноза, но с капацитет за рецидиви дори 20-30 години след отстраняването му. Чрез ДНК-секвениране е доказана соматична мутация във FOXL2-гена. Приети са два типа гранулозоклетъчен тумор – адултен и ювенилен, различаващи се по-скоро хистологично, отколкото с доминиране в определена възрастова категория. Адултният тип показва широк

спектр от хистологични картини, често съчетаващи се в един тумор: дифузна, микро- и макрофоликуларна, инсуларна, трабекуларна, саркоматоидна и др. Клетъчният състав на тумора е доминиран от мономорфни клетки с оскъдна цитоплазма и бледи овални ядра с надлъжен гребен и ниска митотична активност; рядко се наблюдават бизарни клетки. При микрофоликуларен и дифузен вариант могат да се открият специфични структури, подобни на телца на Call-Exner: малки колекции от еозинофилен материал, заобиколени от палисадно подредени гранулозни клетки. Ювенилният тип се характеризира със солиден начин на растеж, сред който се намират фоликулоподобни пространства, изпълнени със слуз-съдържаща еозинофилна или базофилна материя. Клетките са с еозинофилна (лутенизирана) цитоплазма и хиперхромни ядра, без надлъжен гребен, в някои случаи са с изразен ядрен атипизъм. Широката диференциална диагноза при гранулозоклетъчните тумори се улеснява от характерна за тях ИХХ триада: inhibin(+), calretinin(+), EMA(-).

*Герминативноклетъчни тумори (ГКТ).*<sup>1</sup> Те са хетерогенна група тумори, които се развиват от общите за двата пола примитивни герминативни клетки и отразяват капацитета им за разнопосочна диференциация. Срещат се обичайно в млада възраст.

*Дисгермином.* Той е най-чест малигнен ГКТ, с висока химио- и лъчевствителност. Аналогично на семинома, микроскопски дисгерминомът представлява монотонна пролиферация на полигонални клетки с обилна светла цитоплазма и везикуларни ядра с проминиращи нуклеоли. Туморните клетки са сепарирани от инфилтрирана с лимфоцити фиброзна строма; понякога се наблюдава грануломатозна реакция. Дисгерминомът е имунопозитивен за PLAP, c-KIT (CD117), D2-40, както и за нуклеарните транскрипционни фактори NANOG, SALL4 и OCT-4.

*Тумор на жълтъчен мехур* (синоними: ендодермален синусов/примитивен ендодермален тумор). Той е втори по честота след дисгерминома, като се отличава с бърз, локално-деструктивен растеж, ранна карциноматоза и метастазиране по лимфен и хематогенен път. Въпреки съществуващото разнообразие в хистологичната картина, отличителен хистологичен белег е наличие на телца на *Schiller-Duval* (окръглени фиброваскуларни папили, съдържащи централен съд и тапицирани с цилиндрични клетки), както и на еозинофилни хиалини капцици интра- и екстрацелуларно. Имунохистохимичният профил включва позитивност за AFP,  $\alpha$ -1-antitrypsin, glypican 3, SALL4, но не и OCT-4 (за разлика от дисгермином).

*Овариален ембрионален карцином, полиембриом и хориокарцином.* Чистите им форми са казуистика, най-често се срещат като елемент от смесен ГКТ. Хистологично ембрионалният карцином показва солидни агрегати от големи анапластични клетки с обилна, амфиофилна или светла цитоплазма и везикуларни ядра с проминиращи нуклеоли, изразен атипизъм и чести атипични митози; гигантски и мнооядрени клетки са обичайна находка. Тези клетки притежават капацитет за диференциация както в соматични (тератоми), така и в екстраембрионални структури (тумор на жълтъчен мехур, хориокарцином). Имунохистохимично ембрионалният карцином е позитивен за cytokeratin AE1/AE3 (EMA-негативен), CD30, NANOG, SALL4, OCT-4, glypican 3. Полиембриомът е съставен от многобройни ембрионални телца, съдържащи ембрионален диск, амниотична кухина и жълтъчен мехур. Хориокарциномът хистологично не се отличава от маточния и тестикуларния си еквивалент: комбинация от цитотрофобластни и синцитиотрофобластни елементи, ИХХ-позитивни за  $\beta$ -hCG.

*Тератоми.* Разделят се на три групи: зрели, незрели и монодермални. Незрелите тератоми са съставени от тъкани, производни на трите зародишни листа, като съдържат

незрели или ембрионални елементи, размесени със зрели тъкани. Най-често незрелите елементи са с невроектодермален произход и са представени от розетки или тубули, изградени от примитивни неврални клетки. Незрелите тератоми се градиращат в зависимост от относителното количество на незрелите елементи. Тумори, съдържащи по-малко от едно микроскопско поле на малко увеличение (40x) незрял невроепител (на който и да е срез), се приемат за G1; съдържащи 1 до 3 полета – G2; ако незрелият невроепител заема повече от три полета, се означават като G3. Честа интраоперативна находка при тези тератоми са перитонеални импланти, като задължително се преценява наличието в тях на незрели елементи. Четвърта редакция на СЗО-класификацията на овариални тумори обединява в отделна група монодермалните тератоми със соматичен тип тумори, развиващи се в дермоидни кисти. Малигнените представители на тази група включват т.нар. малигнена овариална струма (папиларен или фоликуларен тиреоиден карцином), карциноид, невроектодермални и меланоцитни тумори, карциноми (най-често сквамозен) и др.

*Карцином на Фалопиева тръба (КФТ).* До края на миналия век се считаше за рядкост. В около 80% от случаите е от серозен хистологичен тип.<sup>20</sup> Използването на специален протокол за сециране на материали от профилактични салпинго-оофоректомии при носителки на BRCA1/2-мутации (Protocol for Sectioning and Extensively Examining the FIMbria) доведе до установяване на много по-голям от очаквания брой на т.нар. серозен тубарен интраепителен карцином (СТИК).<sup>21</sup> Подобна находка е доказана във фимбриалния край на Фалопиеви тръби и на пациенти с високостепенен овариален СК, както и в редики случаи на първичен тубарен или перитонеален СК. Идеята за СТИК като общ прекурсор на серозни карциноми, локализирани в яйчник, Фалопиева тръба и перитонеум, доведе до предложение за използване на термина *пелвичен серозен карцином* и

общо стадиране на тези неоплазми.<sup>1</sup> Ангажирането на Фалопиеви тръби от СК може да се реализира по три начина: (i) наличие на туморна маса в тръбите (включително СТИК), като се отбелязва инфилтрация в субмукоза, мускулен слой или излизане извън рамките на сероза; (ii) установяване на широко разпространен СК в други органи в комбинация със СТИК, който също се отбелязва в хистологичния отговор и може да се счита за първичен източник; (iii) СТИК като единствена хистологична находка при профилактична салпинго-оофоректомия. Микроскопски СТИК се характеризира с клетъчна стратификация, загуба на клетъчен поляритет, изразен ядрен атипизъм и митотична активност, като единствено липсата на стромална инвазия го отличава от инвазивен СК. Кандидат за прекурсорна лезия на СТИК е т.нар. р53-сигнатура: линейно разположена последователност от  $\geq 12$  секреторни клетки, свръхекспресиращи имунохистохимично р53, но с нисък пролиферативен индекс.<sup>22</sup> Хистологично и имунохистохимично серозният КФТ, както и много по-рядко срещаните в тръбата ендометриоиден или светлоклетъчен карцином, наподобяват овариалните си аналози и трябва да бъдат градирани като тях.

**Първичен перитонеален карцином (ППК).**<sup>23</sup> Първичните епителни тумори на перитонеум от Müller-ов тип представляват рядка група, характеризираща се с доминираща туморна маса по перитонеалната повърхност при нормални яйчници. По хистология и ИХХ наподобяват съответните ОК. Най-чест хистологичен вариант е СК, но се срещат също

светлоклетъчни, ендометриоидни, муцинозни, преходноклетъчни и дори плоскоклетъчни варианти. Диагностицирането на ППК изисква двата яйчника и Фалопиевите тръби да са макро- и микроскопски нормални или уголемени в резултат на бенигнен процес. Предвид общо стадиране, еднакво биологично поведение и терапия, разграничаването на първичен овариален от тубарен или перитонеален серозен карцином няма практическо значение.

**Прогностични и предиктивни хистологични фактори.** Единствен универсално приет прогностичен фактор за пациенти с ОК е FIGO-стадият. Хистологичният тип и степен на диференциация определят биологичното поведение на карциномите и са предиктивни фактори за чувствителност към отделни химиотерапевтични режими.<sup>5</sup> Пациентите със СК с висока степен на малигненост рутинно получават химиотерапия след хирургично лечение, независимо от стадия; за тези с G1 муцинозни или ендометриодни карциноми в стадий IA се смята, че хирургичното лечение е достатъчно; за авансирани муцинозни, ендометриоидни или светлоклетъчни карциноми се препоръчва комбинирана лъче- и химиотерапия.<sup>24</sup> Част от пациенти с МК и високо ниво на амплификация на *HER2* отговарят добре на лечение с *trastuzumab*.<sup>25</sup> Очаква се да навлезе в клиничната практика хистологично специфична таргетна терапия, включваща PARP-инхибитори за СК с висока степен на малигненост и MAPK-инхибитори за СК с ниска степен на малигненост.

**В**

- Препоръчва се ясно отдиференциране на пет основни морфологични типа овариални карциноми: серозен с висока степен на малигненост, серозен с ниска степен на малигненост, муцинозен, ендометриоиден и светлоклетъчен.
- За хистологично диагностициране на овариални карциноми се препоръчва рутинна хистология, допълнена с имунохистохимия.

**C**

При хистологично диагностициран серозен карцином с висока степен на малигненост се препоръчва обсъждане за тестване на *BRCA1/2*-мутационен статус.



- При обработване на материал от яйчник се борави внимателно, като се избягва нараняване на повърхността му. Изключително важно е някои от срезове да включват овариална повърхност, която макроскопски е най-близка до тумора. Броят им зависи от степента на вероятност за повърхностно ангажиране или руптура. Интраоперативно установени руптури следва да бъдат отбелязани в биопсичния фиш.
- Изследване на допълнителен материал от овариален тумор за търсене на инвазия се налага при установяване на: граничен тумор, микропапиларен вариант на серозен граничен тумор, интраепителен карцином, инвазивни перитонеални импланти.
- При серозен граничен тумор/микропапиларен вариант на серозен граничен тумор/серозен карцином/незрял тератом от видимо нормален оментум се препоръчва допълнително изследване на 5 до 10 среза за търсене на импланти. Хистологично се преценява и в биопсичния отговор се отбелязва наличие на инвазивност, респективно – незрялост на импланти.
- Преди провеждане на неoadювантна химиотерапия е наложително да се вземе биопсичен материал – перкутанно или лапароскопски. Поради ограниченото количество материал в тези случаи е препоръчително използването на имунохистохимия за определяне на хистологичен тип и/или за изключване на метастаза от друга туморна локализация.
- Интраоперативно откриване на перитонеален псевдомиксом налага задължително хистологично изследване на целия апендикс с оглед изключване на първична муцинозна неоплазма на апендикса.
- Поради често синхронно наличие на овариален ендометриоиден карцином с премалигнени или малигнени ендометриални пролиферации при хирургия, съхраняваща фертилитет (салинго-оофоректомия), трябва да се изследва хистологично и ендометриум.
- Търсенето на серозен тубарен интраепителен карцином при профилактична салинго-оофоректомия изисква изследване изцяло на биопсичния материал чрез напречни срезове на яйчник, истмична и ампуларна част на Фалопиева тръба и лонгитудинални срезове на инфундибулум (фимбриален край).

## ЛИТЕРАТУРА

1. Tumors of the ovary. In: Kurman RJ, et al (Eds). WHO Classification of Tumors of Female Reproductive Organs. 4<sup>th</sup> edition; IARC: Lyon, 2014: 11-86
2. Prat J. New insights into ovarian cancer pathology. *Ann Oncol* 2012; 23 (Suppl. 10): x111-x117
3. Wilkinson N, et al. Datasets for the histopathological reporting of neoplasms of the ovaries and fallopian tubes and primary carcinomas of the peritoneum. London: Royal College of Pathologists, July 2008
4. McCluggage WG. Morphological subtypes of ovarian carcinoma: a review with emphasis on new developments and pathogenesis. *Pathology* 2011; 43: 420-432
5. Diaz-Padilla I, et al. Ovarian low-grade serous carcinoma: a comprehensive update. *Gynecol Oncol* 2012; 126: 279-285
6. O'Neill CJ, et al. An immunohistochemical comparison between low-grade and high-grade ovarian serous carcinomas. Significantly higher expression of p53, MIB1, bcl2, her-2/neu and C-KIT in high-grade neoplasms. *Am J Surg Pathol* 2005; 29: 1034-1041
7. Burks RT, et al. Micropapillary serous carcinoma of the ovary. A distinctive low- grade carcinoma related to serous borderline tumors. *Am J Surg Pathol* 1996; 20:1319-1330
8. Seidman JD, et al. Subclassification of serous borderline tumors of the ovary into benign and malignant types: a clinicopathologic study of 65 advanced stage cases. *Am J Surg Pathol* 1996; 20: 1331-1345
9. Gemignani ML, et al. Role of KRAS and BRAF gene mutations in mucinous ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 2003; 90: 378-381
10. Silverberg SG, et al. Borderline ovarian tumors: key points and workshop summary. *Hum Pathol* 2004; 35: 910-917
11. Provenza C, et al. Anaplastic carcinoma in mucinous ovarian tumors: a clinicopathologic study of 34 cases emphasizing the crucial impact of stage on prognosis, their histologic spectrum, and overlap with sarcoma-like mural nodules. *Am J Surg Pathol* 2008; 32: 383-389
12. Ronnett BM, et al. The morphologic spectrum of ovarian metastases of appendiceal adenocarcinomas: a clinicopathologic and immunohistochemical analysis of tumors often misinterpreted as primary ovarian tumors or metastatic tumors from other gastrointestinal sites. *Am J Surg Pathol* 1997; 21: 1144-1155
13. Ronnett BM, et al. Patients with pseudomyxoma peritonei associated with disseminated peritoneal adenomucinosis have a significantly more favorable prognosis than patients with peritoneal mucinous carcinomatosis. *Cancer* 2001; 92: 85-91
14. Wiegand KC, et al. ARID1A mutations in endometriosis associated ovarian carcinomas. *N Engl J Med* 2010; 363: 1532-1543
15. Soslow RA. Histologic subtypes of ovarian carcinoma: an overview. *Int J Gynecol Pathol* 2008; 27: 162-174
16. Hwang H, et al. Wilms tumor gene product: sensitive and contextually specific marker of serous carcinomas of ovarian surface epithelial origin. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2004; 12: 122-126
17. Köbel M, et al. A limited panel of immunomarkers can reliably distinguish between clear cell and high-grade serous carcinoma of the ovary. *Am J Surg Pathol* 2009; 33: 14-21
18. Cuatrecasas M, et al. Transitional cell tumors of the ovary: a comparative clinicopathological, immunohistochemical, and molecular genetic analysis of Brenner tumors and transitional cell carcinomas. *Am J Surg Pathol* 2009; 33: 556-567
19. Wu CH, et al. Endocervical-type mucinous borderline tumors are related to endometrioid tumors based on mutation and loss of expression of ARID1A. *Int J Gynecol Pathol* 2012; 31: 297-303
20. Baekelandt M, et al. Carcinoma of the fallopian tube. *Cancer* 2000; 89: 2076-2084
21. Medeiros F, 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

22. Jarboe E, et al. Serous carcinogenesis in the fallopian tube: a descriptive classification. *Int J Gynecol Pathol* 2008; 27: 1-9
23. Tumors of the peritoneum. In: Kurman RJ, et al (Eds). WHO Classification of Tumors of Female Reproductive Organs. 4<sup>th</sup> edition; IARC: Lyon, 2014: 87-101
24. Swenerton KD, et al. Histotype predicts the curative potential of radiotherapy: the example of ovarian cancers. *Ann Oncol* 2011; 22: 341-347
25. McAlpine JN, et al. HER2 overexpression and amplification is present in a subset of ovarian mucinous carcinomas and can be targeted with trastuzumab therapy. *BMC Cancer* 2009; 9: 433

## 2.4. ГЕНЕТИЧНИ МАРКЕРИ ПРИ ОВАРИАЛЕН КАРЦИНОМ

*Милка Георгиева, Драга Тончева*

Овариалният карцином (ОК), както и всички останали тумори на яйчник, произхожда от клетки, които придобиват и натрупват промени в ДНК-последователностите. Някои от тях водят до неконтролирана пролиферация на клетките (туморогенеза), миграция (метастази) и резистентност към терапия. Възходът на секвенционните технологии спомага за откриване на тези генетични промени и идентифициране на биомаркери за ранна детекция, субтипизиране, стадиране, прогноза и селекция на ефективна терапия. Успешното изолиране на малък брой циркулиращи туморни клетки прави възможно ранно и неинвазивно изследване на тези генетични биомаркери.

**Рискови фактори за ОК.** Фамилната история на ОК е силен рисков фактор за развитие на болестта. Засага са известни 16 гена, свързани с наследствения ОК, като най-чести са мутации в ДНК-репаративните гени *BRCA1* и *BRCA2*. *BRCA2*-мутациите се свързват с по-добър изход, отколкото *BRCA1*-мутациите или *BRCA* "див тип".<sup>1</sup>

**Биологична субкласификация на ОК.** Механизмите на овариалната канцерогенеза не са напълно изяснени. Първата класификация на ОК се състои от два различни патогенетични типа. Овариални тумори тип I включват: нискостепенен серозен карцином (LGSC), муцинозен карцином (MC), ендометриоиден карцином (EC) и светлоклетъчен карцином (CCC). Това са бавно растящи тумори, свързани с мутации в *KRAS*, *BRAF*,  $\beta$ -catenin и *PTEN*-гените и микросателитна нестабилност. Овариални тумори тип II включват високостепенен серозен карцином (HGSC), недиференцирани карциноми и малигнени смесени мезодермални тумори (карциносаркоми); те са много агресив-

ни, метастазират рано и са свързани с мутации в *TP53*-гена.<sup>2</sup> В последните години се оказа, че класификацията в две категории е твърде обобщена. Молекулярните характеристики на двата типа не са взаимно изключващи се, но туморите във всеки тип се различават по епидемиологични и генетични рискови фактори, прекурсорни лезии и молекулярни събития по време на развитието си, отговор към химиотерапия и прогноза. Затова понастоящем има пет субтипа ОК, които се считат за пет различни болести: HGSC (70%), EC (10%), CCC (10%), MC (3%) и LGSC (под 5%).<sup>3,4</sup> Наскоро беше предложено, че по-скоро епителни импланти от Фалопиева тръба дават начало на HGSC и LGSC, отколкото овариалният повърхностен епител, както се смяташе преди. Вече се счита, че ОК и първичния перитонеален карцином произхождат от карцином на Фалопиева тръба.<sup>5,6</sup> Всеки хистологичен субтип на ОК е свързан с характерни молекулярни промени. Както беше споменат по-горе, LGSC често има мутации в *KRAS*- и *BRAF*-гените, докато HGSC се характеризират с *TP53*-мутации, както и с големи геномни аберации, открити като анеуплоидия. Подтипът на CCC има мутации в *ARID1A*-, *PIK3CA*-, *PTEN*- и *KRAS*-гените, докато EC се характеризира с мутации в *ARID1A*, *CTNNB1* и *PTEN*, както и с микросателитна нестабилност.<sup>5</sup> Подтипът MC се характеризира в около 70% от случаите с *KRAS*-мутации и в около 15% от случаите – с *Her2*-амплификация и свръхекспресия.<sup>4</sup> Молекулярните анализи понастоящем не са част от диагностиката на ОК.

**Прогностични и предиктивни маркери.** При търсене в PubMed с ключови думи *овариален* и *предиктивен* се откриват около 3 500 заглавия. В този огромен брой публикации се описват голям брой гени, РНКи и протеини, но нито един от тези молекулярни биомаркери не е всеобщоприет като прогностичен или предиктивен маркер. Публикувани са няколко мета-анализа на туморни маркери за ОК, в които е оцене-



на прогностичната роля на тумор-инфилтриращи Т-лимфоцити<sup>7</sup>, циклооксигеназа-2 (COX2)<sup>8</sup>, miRNA let-7b<sup>9</sup>, HER2<sup>10</sup>, гени полиморфизми<sup>11</sup> и VEGF<sup>12</sup>. Прогностична роля е съобщена за TIL, COX2, let-7b и VEGF, но не и за HER2-експресия и наличие на гени полиморфизми. Само едно от тези изследвания (за let-7b) е специфично за хистологичен тип (HGSC).<sup>9</sup>

**Класификация на ОК чрез методология с висока възпроизводимост (high throughput methodology).** Анализите с висока възпроизводимост се използват широко в последните години за класификация на ОК, както и за генериране на предиктивни и прогностични модели. Все по-голям брой от тези изследвания са хистотип-специфични. Няколко анализа са фокусирани върху агресивност и прогноза на туморите. *Tothill et al.* изследват 267 ОК, предимно HGSC, и 18 серозни гранични тумора, които класифицират в шест молекулярни субтипа (C1-C6); от тях C3 и C6 включват серозни гранични тумори и ранни високодиференцирани ЕС и се характеризират с ниска експресия на пролиферативни гени. Субтип C3 има висока експресия на гени от MAPK-сигналния път, докато C6 има свръхекспресия на  $\beta$ -catenin-сигналния път. Туморите от субтипове C1, C2, C4 и C5 се състоят от нискодиференцирани и авансирани SC и ЕС, а специално C5 имат мезенхимен експресионен профил, характерна свръхекспресия на N- и P-cadherin и ниска експресия на членове от семействата на MUC и каликреин. Пациенти с C1-тумори, които се характеризират с по-активна строма, имат лоша прогноза в сравнение с C2- и C4-тумори, свързани с по-висока степен на имунен отговор.<sup>13</sup> Тази класификация е валидирана в група от 240 ОК с материал от формалин-фиксирана тъкан.<sup>14</sup> В проект TCGA (The Cancer Genome Atlas) е анализирана експресия на mRNA и miRNA, промоторно метилиране и брой ДНК-копия при 489 случая с HGSC; ДНК-екзомно секвениране е проведено на 316 тумора. При 302 от 316 тумора са на-


мерени TP53-мутации, както и мутации с по-малка честота в осем други гени. В 168 гена е открито промоторно метилиране. Маркерите на mRNA- и miRNA-профилирането очертават четири субтипа на ОК, преди наречени *имунореактивни, диференцирани, пролиферативни и мезенхимни*. Една 193-генна транскрипционна сигнатура е свързана с преживяемост и пациентите с *BRCA1/2*-мутирали тумори имат по-дълга преживяемост. Анализите на сигнални пътища включват NOTCH и FOXM1 в патологичната физиология на HGSC. В резултат на MEMO-анализ на базален КГ се откриват общи характеристики с овариални тумори, които включват много голяма геномна нестабилност, сходства при сравняване на промени в броя копия. Други общи характеристики са: *BRCA1*-инактивация, *RBI*-загуба и амплификация на Cyclin E1, висока експресия на AKT3, амплификация и висока експресия на MYC и висока честота на TP53-мутации. Има висока корелация на РНК-експресионни профили между базалоидни тумори на гърда и овариални тумори. Базалоидните тумори на гърда са по-сходни с овариалните, отколкото с другите типове КГ; това навежда и до интересната възможност терапиите за ОК да са от полза и за пациенти с базалоиден КГ и обратно.<sup>15</sup> Няколко нови изследвания, включващи база-данни на TCGA, са публикувани от *Kang et al.* и идентифицират 23 гена, участващи в платина-индуцирана ДНК-репарация и предиктивни за отговор към химиотерапия и преживяемост без прогресия при 511 SC.<sup>16</sup> В друго изследване на 174 HGSC туморите със соматично хипермутиране корелират с по-добър отговор към платина и по-дълга обща преживяемост и преживяемост без болест.<sup>17</sup> Наскоро е публикуван и прогностичен модел за HGSC, наречен CLOVAR (Classification of Ovarian Cancer), при който се ползва 100-генна сигнатура.<sup>18</sup> Резултат от изследване на четири групи микроарейс-данни, включително и 265 случая с авансирал ОК, предимно от серозен тип, е идентифицирането на 19-генна прогностична сигнатура.<sup>19</sup> Анализ на 401

пациенти с различни хистотипове ОК, лекуван с платина, формира пет публични базаданни и генерира седемгенна прогностична сигнатура, включваща пет гена, свързани с подобрен изход (*SLC7A2*, *ALCAM*, *TMPRSS3*, *TSPAN6* и *C14orf101*), и два гена, свързани с лош изход (*A1BG* и *PAH*).<sup>20</sup> Анализи на много онкогенни пътища при 464 случая с авансирал серозен ОК показват значима връзка между активирането на  $\beta$ -catenin-, PR-, E2F1-, RAS-, PI3K- и р63-сигнални пътища и подобрена преживяемост.<sup>21</sup> При анализи на 145 жени със серозен ОК е идентифицирана 51-генна сигнатура, свързана със стволови клетки, която показва лоша преживяемост.<sup>22</sup> В едно от последните изследвания 1 538 случая с ОК са класифицирани в пет биологично отделни групи, наречени Epi-A, Epi-B, Mes, Stem-A и Stem-B; пациенти с Epi-A-, Epi-B- и Stem-B-тумори имат значително по-висока преживяемост, отколкото тези с тумори в Mes- и Stem-A-групите, като и двете съдържат голяма фракция HGSC. Кандидат-гените от тези групи като Stem-A-маркерите *TUBGCP4* и *NAT10*, участващи в зреенето на тубулин, са валидирани при клетъчни линии от ОК.<sup>23</sup> Тъй като карциномите от различни хистологични типове произхождат от различни прекурсорни клетки, те запазват клетъчните си характеристики, които, заедно с придобитите молекулярни промени по време на онкогенеза, резултират в специфични генни и биомаркерни експресионни профили, както и в различни морфологични фенотипа. Напоследък беше предложен алтернативен метод за стандартно морфологично типизиране чрез имунохистохимичен (ИХХ) панел от 9 маркера, наречен COSP (Calculator for Ovarian Subtype Probability); включва ИХХ данни за протеинова експресия от формалин-фиксиранни тъкани (FFPE), събрани на тъканни микроарейс (ТМА). Девет маркера (*CDKN2A*, *DKK*, *HNF1B*, *MDM2*, *PGR*, *TFF3*, *TP53*, *VIM* и *WT1*) са използвани като предиктивни за типизиране на ОК в две кохорти с разлики в работата с тъкани.<sup>24</sup>

През последните години е постигнат голям успех в схващането за молекулярната патология на всички субтипове овариални тумори; същевременно има сериозен прогрес и при субтип-базирано лечение на ОК. Хистопатологичното изследване и субтипизирането стават все по-необходими при терапия и е най-важен съвременен биомаркер.

**Мултигенни панели, използващи следващо поколение секвениране (NGS, next-gen sequencing).** Напоследък има нови комерсиални секвенционни панели, предоставящи анализ едновременно на много гени за оценка на генетичен/фамилен риск за КГ/ОК и други тумори. OvaNext е такъв next-gen секвенционен панел; състои се от 19 таргетни гена за предразположение към ОК, КГ и ендометриален карцином; дава 44% негативни резултати, 8% позитивни и 48% неопределени резултати.<sup>25</sup> В препоръките на NCCN за оценка на генетичен/фамилен риск за ОК/КГ (v.1.2013) се твърди, че NGS-генните панели за предразположение към КГ/ОК и други тумори имат ограничения, включващи неизвестен процент варианти с неизвестно значение (VUS), несигурност за определяне на ниво на риск, свързана с повечето от гените в панела, и липса на ясни препоръки за управление на риска за носителите на някои мутации. Освен това липсват литературни данни за аналитичната и клиничната валидност, както и клиничната полза от тези тестове. Затова next-gen секвенционните панели за туморно предразположение се считат за изследователски. ASCO препоръчва генетични тестове с несигурна клинична полза (при честота на мутации ниска до средна) да се прилагат само в контекста на клинични проучвания.<sup>26</sup>

А	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ При фамилен статус с известна вредна <i>BRCA</i>-мутация се препоръчва <i>BRCA1/2</i>-тестване за специфична фамилна мутация.</li> <li>■ При фамилна анамнеза и неизвестна <i>BRCA</i>-мутация се препоръчва: (1) изследване на пациента чрез пълно секвениране и тестване за големи геномни преустройства; (2) при негативен резултат – изследване на член от семейството с най-висока вероятност с цел потвърждаване на истински негативен резултат от теста на пациента.</li> <li>■ Не се препоръчва тестване на деца, дори с фамилна история, предполагаща <i>BRCA1</i>- или <i>BRCA2</i>-мутация.</li> </ul>
С	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Изследване на овариални карциноми чрез OvaNext (комерсиален NGS) тест се препоръчва при наличие на персонална и фамилна история и негативни резултати от <i>BRCA1/2</i>-тестване в условия на организиране и провеждане на клинични проучвания.</li> <li>■ При хистологично диагностициран серозен карцином с висока степен на малигненост се препоръчва обсъждане за тестване за <i>BRCA1/2</i>-мутационен статус.</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Генетично изследване на пациенти и здрави лица с фамилна обремененост за овариален карцином и карцином на гърда се предлага след консултация с лекар, специалист по медицинска генетика.</li> <li>■ Резултатите от генетичните тестове се интерпретират от мултидисциплинарен екип, включващ специалности по молекулярна биология, медицинска генетика и патология.</li> <li>■ С използване на NGS-технологии засега се изследват някои предиктивни маркери в условията на клинични проучвания.</li> </ul>
---	---

## ЛИТЕРАТУРА

1. Liu G, et al. Differing clinical impact of BRCA1 and BRCA2 mutations in serous ovarian cancer. *Pharmacogenomics* 2012; 13: 1523-1535
2. Shih I, Kurman RJ. Ovarian tumorigenesis: a proposed model based on morphological and molecular genetic analysis. *Am J Pathol* 2004; 164: 1511-1511
3. Köbel M, et al. Ovarian carcinoma subtypes are different diseases: implications for biomarker studies. *PLoS Med* 2008; 5: e232
4. Gurung A, Hung T, Morin J & Gilks C B. Molecular abnormalities in ovarian carcinoma: clinical, morphological and therapeutic correlates. *Histopathology* 2013; 62, 59–70

5. Kuhn E, et al. TP53 mutations in serous tubal intraepithelial carcinoma and concurrent pelvic high-grade serous carcinoma – supporting the clonal relationship of the two lesions. *J Pathol* 2012; 226: 421-426
6. Hwang WT, et al. Prognostic significance of tumor-infiltrating T cells in ovarian cancer: a meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2012; 124: 192-198
7. Lee JY, et al. Prognostic role of cyclooxygenase-2 in epithelial ovarian cancer: a meta-analysis of observational studies. *Gynecol Oncol* 2013; 129: 613-619
8. Tang Z, et al. Metaanalysis of transcriptome reveals let-7b as an unfavorable prognostic biomarker and predicts molecular and clinical subclasses in high-grade serous ovarian carcinoma. *Int J Cancer* 2013; [Epub ahead of print]
9. Wang Y, et al. Prognostic value of HER-2/neu expression in epithelial ovarian cancer: a meta-analysis. *Tumour Biol* 2013; [Epub ahead of print]
10. Vierkant RA, et al. Analysis of over 10,000 cases finds no association between previously reported candidate polymorphisms and ovarian cancer outcome. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2013; 22: 987-992
11. Deng L, et al. The prognostic value of vascular endothelial growth factor in ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2013; 128: 391-396
12. Tohill RW, et al. Novel molecular subtypes of serous and endometrioid ovarian cancer linked to clinical outcome. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 5198-5208
13. Sfakianos GP, et al. Validation of ovarian cancer gene expression signatures for survival and subtype in formalin fixed paraffin embedded tissues. *Gynecol Oncol* 2013; 129: 159-164
14. Cancer Genome Atlas Research Network Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma. *Nature* 2011; 474: 609-615
15. Kang J, et al. A DNA repair pathway-focused score for prediction of outcomes in ovarian cancer treated with platinum-based chemotherapy. *J Natl Cancer Inst* 2012; 104: 670-681
16. Sohn I, et al. Somatic hypermutation and outcomes of platinum based chemotherapy in patients with high grade serous ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2012; 126: 103-108
17. Verhaak RG, et al. Cancer Genome Atlas Research Network (2013) Prognostically relevant gene signatures of high-grade serous ovarian carcinoma. *J Clin Invest* 2012; 123: 517-525
18. Konstantinopoulos PA, et al. Integrated analysis of multiple microarray datasets identifies a reproducible survival predictor in ovarian cancer. *PLoS One* 2011; 6: e18202
19. Sabatier R, et al. A seven-gene prognostic model for platinum-treated ovarian carcinomas. *Br J Cancer* 2011; 105: 304-311
20. Trinh XB, et al. Microarray-based oncogenic pathway profiling in advanced serous papillary ovarian carcinoma. *PLoS One* 2011; 6: e22469
21. Schwede M, et al. Stem cell-like gene expression in ovarian cancer predicts type II subtype and prognosis. *PLoS One* 2013; 8: e57799
22. Tan DS, et al. Genomic analysis reveals the molecular heterogeneity of ovarian clear cell carcinomas. *Clin Cancer Res* 2011; 17: 1521-1534
23. Banerjee S, Kaye SB. New strategies in the treatment of ovarian cancer: current clinical perspectives and future potential. *Clin Cancer Res* 2013; 19: 96
24. Köbel M, et al. Biomarker-based ovarian carcinoma typing: A histologic investigation in the ovarian tumor tissue analysis consortium. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2013; 22: 1677-1686
25. Keiles S. NGS cancer panels – breast, ovarian, colon and endometrial cancers. ACMG Annual clinical genetics meeting, March 19-23, 2014, Phoenix, Arizona, USA
26. <http://web.labmed.washington.edu/tests/genetics/COLOSEQ>. Last accessed December 20, 2013

## 2.5. ИМУНОЛОГИЧЕН ПРОФИЛ НА ОВАРИАЛЕН КАРЦИНОМ

Милчо Минчев

Туморните клетки от овариален карцином (ОК) експресират множество тумор-асоциирани антигени (ТАА) като HER2/neu<sup>1</sup>, p53<sup>2</sup>, NY-ESO-1<sup>3</sup>, cdr2<sup>4</sup>, hTERT<sup>5</sup>, mesothelin<sup>6</sup>, survivin<sup>7</sup>, SP-17, WT1<sup>8</sup>, муцин и други, които могат да бъдат мишени за имунологична атака. Съществуват клинични данни, които показват влиянието на имунната система върху изхода от болестта при пациенти с епителен ОК. Наличието на интраепителни тумор-инфилтриращи лимфоцити корелира с увеличение на преживяемостта без прогресия и/или общата преживяемост.<sup>9</sup> Тумор-инфилтриращите лимфоцити (ТИЛ) са олигоклонални<sup>10,11</sup>; *in vitro* те разпознават ТАА<sup>12-15</sup>, а *ex vivo* притежават тумор-специфична цитолитична активност.<sup>16</sup> Тумор-специфични Т-клетъчни прекурсори се откриват и при пациенти с напреднал ОК.<sup>17</sup> Анализ от 1 815 пациенти, включени в десет проучвания, показва, че липсата на ТИЛ в отстранен туморен материал е свързано със статистическо значимо снижение на преживяемостта на оперираните болни. Мета-анализ на всички проучвания потвърждава достоверната асоциация между наличие на интраепителни ТИЛ (CD3+ или CD8+) и преживяемост (HR 2.24 за ТИЛ-негативни случаи). Тези наблюдения подсказват, че активирането на антитуморния имунитет е постижимо и може да повлияе благоприятно върху изхода от болестта.

От малкото проведени досега клинични проучвания може да се отчетат разнопосочни данни. Едно фаза II клинично проучване включва HLA-A2.1 пациенти с ОК в стадий III и IV, които свърхекспресират p53; след имунизация всички развиват имунен отговор; не се отчитат разлики в средна обща преживяемост, средна преживяемост без прогресия и в нива на CA125.<sup>18</sup> При друго фаза I/II клинично проучване 6 от 11 пациенти с авансирал ОК в ремисия, имунизирани след интравенозно прилагане на ниски дози cyclophosphamide срещу HER2/neu, hTERT, и PADRE, са без данни за рецидив 36 месеца след началото на лечението.<sup>19</sup> В трето рандомизирано фаза II клинично проучване на поддържаща имунотерапия с дендритни клетки, натоварени с муцин (CVac, Prima BioMed, Sydney, Australia), са включени 63 пациенти; междинният анализ показва, че имунизираниите остават по-дълго време в ремисия; комбинираните данни за пациенти в първа и втора ремисия са 426 дни преживяемост без прогресия при ваксинирани срещу 321 дни в контролната група. Въз основа на тези резултати през 2012 г. започна фаза II/III клинично рандомизирано, плацебо-контролирано проучване CANVAS (CANcer Vaccine Study), провеждащо се в над 100 болнични заведения от Австралия, САЩ, Европа и Азия, в което се планира включване на 800 пациенти; резултатите се очакват през 2015 г.<sup>20-22</sup>

**Д** Липсват стандартизирани методи за имунотерапия на овариален карцином; лечение може да се провежда в рамките на клинични проучвания.



Имуноterapiaта на овариален карцином е на експериментален етап и липсва стандартно приложение в клиничната практика.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Disis ML, Schiffman K. Cancer vaccines targeting the HER2/neu oncogenic protein. *Semin Oncol* 2001; 28: 12-20
2. Shih Ie M, Kurman RJ. Ovarian tumorigenesis: a proposed model based on morphological and molecular genetic analysis. *Am J Pathol* 2004; 164: 1511-1518
3. Odunsi K, et al. NY-ESO-1 and LAGE-1 cancer-testis antigens are potential targets for immunotherapy in epithelial ovarian cancer. *Cancer Res* 2003; 63: 6076-6083
4. Santomaso BD, et al. A T-cell receptor associated with naturally occurring human tumor immunity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104 (48): 19073-19078
5. Counter CM, et al. Telomerase activity in human ovarian carcinoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 2900-2904
6. Chen YT, et al. A testicular antigen aberrantly expressed in human cancers detected by autologous antibody screening. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 1914-1918
7. Andersen MH, thor SP: Survivin – a universal tumor antigen. *Histol Histopathol* 2002; 17: 669-675
8. Babcock B, et al. Ovarian and breast cytotoxic T lymphocytes can recognize peptides from the amino enhancer of split protein of the Notch complex. *Mol Immunol* 1998; 35: 1121-1133
9. Zhang L, et al. Intratumoral T-cells, recurrence, and survival in epithelial ovarian cancer. *N Engl J Med* 2003; 348: 203-213
10. Halapi E, et al. Restricted T-cell receptor V-beta and J-beta usage in T-cells from interleukin-2-cultured lymphocytes of ovarian and renal carcinomas. *Cancer Immunol Immunother* 1993; 36: 191-197
11. Hayashi K, et al. Clonal expansion of T-cells that are specific for autologous ovarian tumor among tumor-infiltrating T-cells in humans. *Gynecol Oncol* 1999; 74: 86-92
12. Dadmarz RD, et al. Tumor-infiltrating lymphocytes from human ovarian cancer patients recognize autologous tumor in an MHC class II-restricted fashion. *Cancer J Sci Am* 1996; 2: 263-272
13. Fisk B, et al. Identification of an immunodominant peptide of HER-2/neu protooncogene recognized by ovarian tumor-specific cytotoxic T-lymphocyte lines. *J Exp Med* 1995; 181: 2109-2117
14. Kooi S, et al. Cytokine production by T-cell lines derived from tumor-infiltrating lymphocytes from patients with ovarian carcinoma: tumor-specific immune responses and inhibition of antigen-independent cytokine production by ovarian tumor cells. *Lymphokine Cytokine Res* 1993; 12: 429-437
15. Peoples GE, et al. Breast and ovarian cancer-specific cytotoxic T-lymphocytes recognize the same HER2/neu-derived peptide. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 432-436
16. Peoples GE, et al. T-cell recognition of ovarian cancer. *Surgery* 1993; 114: 227-234
17. Schlienger K, et al. TRANCE- and CD40 ligand-matured dendritic cells reveal MHC class I restricted T cells specific for autologous tumor in late-stage ovarian cancer patients. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 1517-1527
18. Rahma OE, et al. A gynecologic oncology group Phase II trial of two p53 peptide vaccine approaches: subcutaneous injection and intravenous pulsed dendritic cells in high recurrence risk ovarian cancer patients. *Cancer Immunol Immunother* 2012; 61: 373-384.
19. Chu CS, et al. Phase I/II randomized trial of dendritic cell vaccination with or without cyclophosphamide for consolidation therapy of advanced ovarian cancer in first or second remission. *Cancer Immunol Immunother* 2012; 61: 629-641
20. NIH. Ovarian dendritic cell vaccine trial. <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00703105>
21. NIH. Ovarian cancer vaccine for patients in remission. <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01068509>
22. NIH. Autologous OC-DC vaccine in ovarian cancer. <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01132014>

## 3 Стадиране

### 3.1. TNM- И FIGO-СТАДИРАНЕ

*Надя Димитрова, Галина Чакалова*

Определянето на стадий при овариален карцином (ОК) се извършва по TNM-класификацията на International Union against Cancer (UICC)<sup>1</sup> и American Joint Committee on Cancer (AJCC)<sup>2</sup>, която кореспондира с класификацията, приета от Международната федерация по акушерство и гинекология (FIGO). През 2014 г. FIGO направи актуализация на класификацията, съгласувана с UICC, AJCC и други международни онкогинекологични организации. Новата класификация предлага едновременно стадиране на първичните злокачествени болести на яйчник, перитонеум и Фалопиева тръба.<sup>3-5</sup> В таблиците по-долу са представени сравнени TNM7 и FIGO 1988 (до скоро използваната версия) с FIGO 2014 и предложение за TNM8, което ще влезе в сила от 1 януари 2017 г.<sup>6</sup>

**Основни правила при стадиране на ОК.** (1) стадирането е хирургично и патоанатомично, с хистологично потвърждение на болестта, включително определяне на степен на диференциация (грейдинг); (2) стадирането се основава на лапаротомия или лапароскопия с резекция на овариална маса или хистеректомия с аднексектомия, с биопсия на всички най-често ангажирани области – оментум, мезентериум, диафрагма, перитонеална повърхност, тазови и парааортални лимфни възли; (3) при пациенти с напреднала болест и/или неоперабилни по други причини диагнозата може да бъде поставена на базата на цитологично изследване на асцит или плеврален излив, доказващо аденокарцином, комбинирано с образно изследване, показващо уголемени яйчници; такива пациенти обикно-

вено не се стадират (Tx), въпреки че позитивната цитология или наличието на уголемени супраклавикуларни лимфни възли позволяват определяне на M1 или стадий IV по FIGO; диагностицирането на асцит не се отразява на стадирането, освен ако не са доказани малигнни туморни клетки; (4) образните изследвания допълват информацията за белодробни, костни или мозъчни метастази; (5) минимумът от процедури, които трябва да бъдат изпълнени, за да се определят категориите T, N и M, са клиничен преглед, образно изследване, хирургична експлорация (лапароскопия/лапаротомия); ако тези процедури не са извършени, кодира се Tx или Nx; (6) окончателният стадий се определя към момента на започване на лечение и не трябва да се променя при постъпване на допълнителна информация; находката при повторни (second-look) лапаротомии или лапароскопии с цел откриване на ранен рецидив след проведена химиотерапия не променя вече определения стадий; (7) на стадиране подлежат всички малигнни тумори на яйчници, включително епителни, стромални и герминативноклетъчни, както и тези с гранична малигненост (с нисък малигнен потенциал); (8) клиничен стадий (cTNM) може да се определи, но хирургична и патоанатомична преценка на корем и малък таз са необходими, за да се постави точна диагноза *овариален тумор* и да се изключат други първични тумори (на дебело черво, матка, панкреас) или лимфом, които могат да имат сходни клинични белези; (9) патоанатомичният стадий (pTNM) се основава на данни от хистология и цитология, както и на описание от оперативния протокол на размер и разпространение на тумора и метастатичните лезии в малък таз; (10) постлечебен стадий (yTNM) се описва при пациенти, които са провели системно или лъчелечение преди хирургия или когато системното или лъчелечението не са последвани от хирургично лечение; постлечебният стадий може да бъде определен клинично (ucTNM) или патоанатомично (ypTNM); категориите ucTNM и ypTNM описват установеното разпространение на болестта към момента на прегледа и не променят първоначално определения стадий; (11) rTNM описва разпространението на болестта при рецидив след интервал без болест, което е необходимо за определяне на лечението на рецидива; rTNM не променя първоначално определения стадий.



Първичен тумор – Т

TNM7 категории	FIGO-стадии 1988		Предложени TNM8 категории	FIGO-стадии 2014	
Tx		Първичният тумор не може да бъде оценен	Tx		Първичният тумор не може да бъде оценен
T0		Няма доказателство за първичен тумор	T0		Няма доказателство за първичен тумор
T1	I	Туморът е ограничен в яйчниците (единия или двата)	T1	I	Туморът е ограничен в яйчници (един или два) <i>или Фалопиева тръба (тръби)</i>
T1a	IA	Туморът е ограничен в един яйчник (капсулата е интактна), без наличие на тумор по повърхността на яйчника; няма малигнени клетки в асцит или перитонеален лаваж.	T1a	IA	Туморът е ограничен в един яйчник (капсулата е интактна) <i>или по повърхността на Фалопиева тръба</i> ; няма малигнени клетки в асцит или перитонеален лаваж
T1b	IB	Туморът е ограничен в два яйчника (капсулата е интактна), без наличие на тумор по повърхността на яйчника; няма малигнени клетки в асцит или перитонеален лаваж	T1b	IB	Туморът е ограничен в един или два яйчника (капсулата е интактна) <i>или Фалопиеви тръби</i> , без наличие на тумор по повърхността на яйчника <i>или Фалопиевата тръба</i> ; няма малигнени клетки в асцит или перитонеален лаваж

T1c	IC	Туморът е ограничен в един или два яйчника с наличие на някое от следните: руптура на капсула, тумор по повърхност на яйчник, малигнени клетки в асцит или перитонеален лаваж	T1c	IC	Туморът е ограничен в един или два яйчника <i>или Фалопиеви тръби</i> с наличие на едно от следните:
			<i>T1c1</i>	<i>IC1</i>	• <i>дисеминация по време на хирургична манипулация (surgical spill)</i>
			<i>T1c2</i>	<i>IC2</i>	• <i>капсулата е руптурирала преди хирургична намеса или има тумор по повърхност на яйчник или Фалопиева тръба</i>
			<i>T1c3</i>	<i>IC3</i>	• <i>малигнени клетки в асцит или перитонеален лаваж</i>
T2	II	Туморът обхваща един или два яйчника и е разпространен и в малък таз	T2	II	Туморът обхваща един или два яйчника <i>или Фалопиеви тръби</i> , разпространен е и в малък таз <i>или е първичен перитонеален тумор</i> <b>Забележка: Няма T1 първичен перитонеален карцином</b>
T2a	IIA	Разпространение и/или импланти по матка и/или маточна тръба/тръби, без малигнени клетки в асцит или перитонеален лаваж	T2a	IIA	Разпространение и/или импланти по матка и/или Фалопиева тръба/тръби <i>и/или яйчници</i>
T2b	IIb	Разпространение и/или импланти към други тъкани в малък таз, без малигнени клетки в асцит или перитонеален лаваж	T2b	IIb	Разпространение към други интраперитонеални тъкани в малък таз

T2c	IIС	Разпространение в таз и/или импланти (T2a или T2b), с наличие на малигнени клетки в асцит или перитонеален лаваж			Категория T2c и стадий IIС не съществуват
T3 и/или N1	III	Туморът ангажира един или два яйчника с микроскопски потвърдени перитонеални метастази извън малък таз	T3 и/или N1	III	Туморът ангажира един или два яйчника <i>или Фалопиеви тръби, или е първичен перитонеален карцином</i> , с цитологично или хистологично потвърдено разпространение към перитонеум извън малък таз <i>и/или метастази в ретроперитонеални лимфни възли</i>
T3a N0	IIIA	Микроскопски перитонеални метастази извън малък таз (без наличие на макроскопски видим тумор)			Категория IIIA не съществува
			T1/T2 N1	IIIA1	Метастази само в ретроперитонеални лимфни възли
			T1/T2 N1a	IIIA1(i)	• метастаза в лимфен възел, която в най-големия си размер е ≤ 10 mm
			T1/T2 N1b	IIIA1(ii)	• метастаза в лимфен възел, която в най-големия си размер е > 10 mm
			T3a N0/N1	IIIA2	Микроскопско ангажиране на перитонеум извън малък таз, със или без позитивни ретроперитонеални лимфни възли

T3b N0	IIIB	Макроскопски перитонеални метастази извън малък таз с размер $\leq 2$ cm	T3b N0/N1	IIIB	Макроскопски перитонеални метастази извън малък таз с размер $\leq 2$ cm, със или без метастази в ретроперитонеални лимфни възли (включително разпространение на тумора по капсула на черен дроб и слезка, но без засягане на паренхима им)
T3c или N1	IIIC	Перитонеални метастази извън малък таз с размер $> 2$ cm и/или метастази в регионални лимфни възли	T3c N0/N1	IIIC	Макроскопски перитонеални метастази извън малък таз с размер $> 2$ cm, със или без метастази в ретроперитонеални лимфни възли (включително разпространение на тумора по капсула на черен дроб и слезка, но без засягане на паренхима им)
M1		Има далечни метастази (с изключение на перитонеални метастази)	M1	IV	Далечни метастази, с изключение на перитонеални метастази
			M1a	IVA	Плеврален излив с позитивна цитология
			M1b	IVB	Паренхимни метастази и метастази в органи извън коремна кухина (вкл. ингвинални лимфни възли и лимфни възли извън коремна кухина)

**Регионални лимфни възли – N**

Регионални лимфни възли са: външни илиачни, вътрешни илиачни, обтураторни, общи илиачни, парааортални, ингвинални, лимфни възли на малък таз (без допълнителни уточнения) и ретроперитонеални лимфни възли (без допълнителни уточнения). За да се определи pN0, изследването трябва да включва едновременно парааортални и лимфни възли от малък таз<sup>2</sup> и обикновено б<sup>1</sup>,10<sup>2</sup> или повече на брой. Ако са изследвани по-малък брой лимфни възли, но в тях не са открити метастази, се определя pN0.

N	Регионални лимфни възли
Nx	Регионални лимфни възли не могат да бъдат оценени
N0	Няма метастази в регионални лимфни възли
N1	Има метастази в регионални лимфни възли
N1a	Метастаза в лимфен възел, която в най-големия си размер е ≤ 10 mm
N1b	Метастаза в лимфен възел, която в най-големия си размер е > 10 mm

**Далечни метастази – M**

Перитонеум, вкл. оментум, висцерален и париетален перитонеум на корем и малък таз, е често място за метастази, както и повърхностите на диафрагма и черен дроб. Тези метастази в коремна кухина се включват в категория T3 и не се считат за далечни. Ме-

тастази извън перитонеална кухина, вкл. метастази в паренхим на черен дроб, в бели дробове, скелет, супраклавикуларни и аксиларни лимфни възли, са M1.

M	Далечни метастази
M0	Няма далечни метастази
M1	Има далечни метастази (с изключение на перитонеални метастази)
M1a	Плеврален излив с позитивна цитология
M1b	Паренхимни метастази и метастази в органи извън коремна кухина (вкл. ингвинални лимфни възли и лимфни възли извън коремна кухина)

**Патоанатомична класификация – pTNM**

Категориите pT и pN съответстват на категориите T и N.

**pM1** Микроскопски потвърдени далечни метастази

**Забележка:** pM0 и pMx са невалидни категории.

**pN0** Хистологичното изследване на материал от тазова лимфаденектомия обикновено включва 10 или повече лимфни възли.<sup>5</sup> Ако лимфните възли са негативни, дори броят им да е по-малък от обикновено изследваните, се определя pN0.

**Групиране по стадий**

TNM7/FIGO1988				TNM8/FIGO2014			
Стадий	T	N	M	Стадий	T	N	M
I	1	0	0	I	1	0	0
IA	1a	0	0	IA	1a	0	0
IB	1b	0	0	IB	1b	0	0
IC	1c	0	0	IC	1c	0	0
				IC1	1c1	0	0
				IC2	1c2	0	0
				IC3	1c3	0	0
II	2	0	0	II	2	0	0
IIA	2a	0	0	IIA	2a	0	0
IIB	2b	0	0	IIB	2b	0	0
IIC	2c	0	0				
III	3	0	0	III	1, 2, 3	0, 1	0
IIIA	3a	0	0				

				IIIA1	1, 2	1	0
				IIIA1(i)	1, 2	1a	0
				IIIA1(ii)	1, 2	1b	0
				IIIA2	3a	0, 1	0
IIIB	3b	0	0	IIIB	3b	0, 1	0
IIIC	3c	0	0	IIIC	3c	0, 1	0
IIIC	всяка стойност	1	0				
IV	всяка стойност	всяка стойност	1	IV	всяка стойност	всяка стойност	1
				IVA	всяка стойност	всяка стойност	1a
				IVB	всяка стойност	всяка стойност	1b

**Хистологична степен на диференциация (G, грейдинг)**

Това е един от прогностичните фактори при ОК, едновременно с морфологичен вид, стадий и други клинични характеристики (предоперативна стойност на СА125, резидуален тумор, обем на асцит с позитивна цитология и др.).

Gx	Грейдинг не може да бъде оценен
GB	Гранична малигненост <sup>2</sup>
G1	Високодиференциран тумор
G2	Умеренодиференциран тумор
G3-4	Ниско- или недиференциран тумор

**A**

При всички пациенти с овариален карцином, карцином на Фалопиева тръба и първичен перитонеален карцином се препоръчва задължително стадиране по актуализираните TNM- и FIGO-класификация от 2014 г.



- Стадирането по TNM-класификация и по FIGO-класификация от 2014 г. корелира с прогнозата и определя избора на лечение.
- Възникнали въпроси относно стадиране на овариален карцином могат да бъдат адресирани до група от международни експерти на сайта на УИСС: [www.uicc.org/resources/tnm/helpdesk](http://www.uicc.org/resources/tnm/helpdesk).

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Sobin L, Gospodarowicz M, Wittekind C. (eds.) TNM Classification of Malignant Tumours. Seventh Edition. International Union Against Cancer. 2009
2. Edge S, Byrd D, Compton C, Fritz A, Greene F, Trotti A. AJCC Cancer Staging Manual. Seventh Edition. American Joint Committee on Cancer. 2010
3. Prat J. Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *Int J Gynecol Obstet* 2013; Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijgo.2013.10.001>
4. Prat J, FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *Int J Gynaecol Obstet* 2014; 124 (1):1-5
5. Kurman RJ, et al. WHO Classification of tumours of female reproductive organs. Fourth Edition. IARC WHO Classification of tumours, No. 6. IARC, 2014
6. Union for International Cancer Control. 7<sup>th</sup> ed TNM and Ovary, Fallopian Tube and primary peritoneal carcinoma FIGO 2014. Available at: [www.uicc.org](http://www.uicc.org)

**3.2. ОЦЕНКА НА ОБЩО СЪСТОЯНИЕ (ПЪРФОРМАНС СТАТУС)***Красимир Койнов, Димитър Калев*

Пърформанс статусът (performance status, PS) е измерване на функционалното състояние на пациента в условията на ежедневната му дейност за даден момент от време. На практика PS представява количествена оценка на общо състояние и дееспособност, включваща физически, психологически, емоционални, духовни и социални аспекти, повлияни от опита, вярата и възприятията на индивида.<sup>1</sup>

Въз основа на стойността на PS се определя дали пациентът е показан за противотуморно лекарствено лечение, дали е необходима корекция на дозата, какъв трябва да бъде обемът на палиативни грижи, а в клинични проучвания служи за мярка на качеството на живот.

Показателят е въведен в средата на XX век с цел да се прогнозира преживяемостта на пациента. Най-често използваните международни скали за PS са тези на *Karnofsky*<sup>2-4</sup> и *ECOG/WHO/Zubrod*.<sup>5,6</sup>

*Скала на Karnofsky*

- 100% – нормално състояние, без оплаквания, без белези на болест
- 90% – възможност за нормална активност, няколко симптома или белези на болест
- 80% – нормална активност с известна трудност, симптоми и белези на болест
- 70% – може да се грижи за себе си, невъзможност за нормална активност или труд
- 60% – нуждае се от малко помощ, може да извършва по-голяма част от грижите за себе си

- 50% – нуждае се често от помощ, нуждае се често от медицински грижи
- 40% – неспособен, нуждае се от специални грижи и помощ
- 30% – крайно неспособен, показан за хоспитализация, но без риск за живота
- 20% – тежко болен, спешна нужда от хоспитализация, нуждае се от поддържащи мерки или лечение
- 10% – морибунден, бързо прогресиращи процеси на фатална болест
- 0% – смърт.

*Скала на ECOG/WHO/Zubrod*

- 0 – без симптоми (напълно активен, може да извършва всички дейности от преди разболяването без ограничения)
- 1 – със симптоми, но напълно амбулаторен (ограничения във физическа активност, но възможност за извършване на лека работа, например лека домашна дейност или работа в офис)
- 2 – със симптоми, < 50% от деня прекарва на легло (амбулаторен, възможност да се грижи изцяло за себе си, но невъзможност за каквато и да е трудова дейност)
- 3 – със симптоми, > 50% от деня прекарва на легло, но не е прикован към него (възможност само за ограничени грижи за себе си)
- 4 – прикован към леглото (напълно неспособен, невъзможност да се грижи за себе си, напълно прикован към леглото или стола)
- 5 – смърт.



Валидирано сравнение между скалите на *Karnofsky* и *ECOG/WHO/Zubrod* е проведено в голяма група пациенти<sup>7</sup>:

ECOG 0 е равно на *Karnofsky* 100; 90–100

ECOG 1 е равно на *Karnofsky* 80–90; 70–80

ECOG 2 е равно на *Karnofsky* 60–70; 50–60

ECOG 3 е равно на *Karnofsky* 40–50; 30–40

ECOG 4 е равно на *Karnofsky* 20–30; 10–20

**A**

- Скалите за пърформанс статус по *Karnofsky* и/или *ECOG/WHO* се препоръчват за оценка на развитието на болестта и отражението ѝ върху ежедневноста дееспособност на болните.
- Количествена оценка на пърформанс статус се препоръчва като критерий за избор на терапевтично поведение и за прогноза.



При всички пациенти с овариален карцином, карцином на Фалопиева тръба и първичен перитонеален карцином задължително се извършва оценка на пърформанс статус по скали на *Karnofsky* и/или *ECOG*.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Testa M, Simonson D. Assessment of quality-of-life outcomes. *N Eng J Med* 1996; 334 (13): 835-840
2. Karnofsky DA, Burchenal JH. The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. In: MacLeod CM (Ed), *Evaluation of Chemotherapeutic Agents*. Columbia Univ Press 1949. Page 196
3. Yates J, et al. Evaluation of patients with advanced cancer using the Karnofsky performance status. *Cancer* 1980; 48 (8): 2220-2224
4. Schag CC, et al. Karnofsky performance status revisited: reliability, validity, and guidelines. *J Clin Oncol* 1984; 2 (3): 187-193
5. Zubrod C, et al. Cancer-appraisal of methods for the study of chemotherapy of cancer in man: thiophosphamide. *J Chronic Dis* 1960; 11: 7-33
6. Oken MM, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982; 5 (6): 649-655
7. Buccheri G, et al. Karnofsky and ECOG performance status scoring in lung cancer: a prospective, longitudinal study of 536 patients from a single institution. *Eur J Cancer* 1996; 32A (7): 1135-1141

## 4 Хирургично поведение

#### 4.1. ХИРУРГИЯ ПРИ ПЪРВИЧНО РАЕННА БОЛЕСТ

*Виктор Златков, Григор Горчев, Чавдар Цветков*

Първично ранна болест при овариален карцином (ОК) се дефинира като стадий I или II по FIGO в момента на диагноза. Само една трета от болните се диагностицират в този ранен етап на болестта. Честотата и преживяемостта за първично ранната болест варират в зависимост от това дали пациентката е цялостно стадирани и дали са изключвани от анализите случаите на тумори с гранична малигненост, особено в по-стари публикации.<sup>24</sup> Изходът след лечение може да бъде оценен в контекста на прогностични фактори в три групи – патохистологични, биологични и клинични.<sup>9</sup> По данни от многофакторен анализ за вероятни прогностични фактори, проведен от *Vergote et al.*<sup>10</sup>, се установява, че за ранен ОК лоши прогностични фактори са туморна диференциация (нискодиференцирани и недиференцирани тумори), инвазия в капсула, наличие на пролиферации по повърхността на тумора и малигнен асцит. Друг независим прогностичен фактор, установен след многофакторен статистически анализ, е пloidност на тумора; пациентки с диплоидни тумори имат достоверно по-висока преживяемост от тези с анеуплоидни. Лечебното поведение при овариален карцином (ОК) се определя от късната изява на клиничната симптоматика, както и от трудностите за ранна диагноза. Налице е широк диапазон от неинвазивни и инвазивни методи с различна диаг-

ностична стойност. Въз основа на резултатите от диагностичното изследване могат да бъдат формулирани следните критерии за злокачественост на овариалните тумори: (1) възраст под 18 или над 50 години; (2) синдроми на палираш се или ултразвук-визуализираш се яйчник в менопауза; (3) бърз растеж; (4) наличие на асцит; (5) солидни тумори, особено двустранни; (6) многокамерни формации със солидни участъци и/или папиларни разраствания; (7) повишени туморни маркери СА125, HE4 и др.<sup>1</sup> Основавайки се на тези прогностични фактори, ранният ОК може да бъде подразделен на болест с нисък и с висок риск. За нисък риск се смятат случаи с вискодиференцирани карциноми, хистологичен тип, различен от светлоклетъчен карцином, интактна капсула, липса на прорастания по повърхността на тумора, липса на асцит, негативна перитонеална цитология, липса на плътни прираствания на тумора, диплоиден тумор.<sup>12</sup>

Цел на хирургичното лечение при ранен ОК е отстраняване на тумора и адекватно хирургично стадирани с оглед определяне на необходимост от адювантно лечение. Точното стадирани при жени в ранен стадий е свързано с подобряване на онкологичните резултати и обратното – неадекватното е свързано с по-висок риск от настъпване на рецидив, въпреки прилагане на адювантна химиотерапия.<sup>2,14</sup> Хирургичното стадирани предоставя информация за риска, за вида на адювантна терапия, за начина на проследяване и за възможността за хирургия, съхраняваща фертилитета. Някои съвременни автори не препоръчват следоперативна химиотерапия при пациентки в стадий IA, IB по FIGO и с G1 и G2, които са стадирани хирургично.<sup>13</sup> Светлоклетъчните карциноми имат лоша прогноза във всички подкатегории на стадий I, независимо от хистологичния субтип и зрялост, което изисква прилагане на химиотерапия.<sup>3</sup> Възможността за извършване на срочно патологично изследване в хода на оперативна интервенция би допринесло за точност на интраоперативната диагноза и адекватен обем на хирургичната интервенция.

**Първична хирургична интервенция.** Извършва се с долна срединна лапаротомия, насочена към потвърждаване на диагнозата, уточняване на степен на разпространение на туморния процес и стадий на болестта. Процедурите, които следва да бъдат осъществени при злокачествено новобразуване на аднекси и представляват самото хирургично стадиране, са: перитонеално цитологично изследване (асцит, смив), системна абдоминална експлорация, двустранна аднексектомия, хистеректомия, биопсия от перитонеум на пространството на Douglas, от тазови стени, от параколични канали, диафрагмални куполи и от всяка suspectна област, оментектомия, апендектомия (при муциозна хистология), както и тазова (ипсилатерална или двустранна) и парааортална лимфна дисекция до реналните венозни съдове. Основания за това са различни проучвания, като тези на Cass *et al.*, които в серия от 96 пациенти с недиференциран ОК (G3) с голям тумор, ограничен в един яйчник, при 15% установяват микроскопски данни за позитивни лимфни възли; от тях 50% са тазови, 36% – парааортални, а в останалите 14% са засегнати и двата лимфни колектора.<sup>5</sup> При някои школи извършването на апендектомия е част от оперативния протокол, докато други я препоръчват при по-неблагоприятни хистологични варианти (напр. муциозен карцином). Предлеченото изключване на първична туморна множественост е необходимо да се извърши интраоперативно с оглед преценка за разширяване на оперативния обем.<sup>3, 4</sup> В зависимост от хистологичния вариант и степен на патологична диференциация (грейдинг, G) при ≤ 30% от пациентките стадият бива повишен при изпълняване на гореописаните процедури.<sup>3, 4, 15, 16</sup> Поради характерно възрастово разпределение на болестта те влизат в съображение при първично хирургично лечение и стадиране. Поведението при млади жени изисква адекватно стадиране и патологоанатомично верифициране на тумора с оглед съхраняване на репродуктивни функции. Докато 90% от ОК са епителни при

възраст над 65 години, при пациентки под 21 години 66% са герминативноклетъчни, 17% са епителни, а 12% са тумори на половата връв.<sup>17</sup> При липса на засягане на контралатерален аднекс едностранный аднексектомия е приемлив обем на оперативната интервенция при млади пациентки, а съхраняването на фертилитета е възможно при повечето от тях.<sup>18-20</sup> Двустранно засягане на аднекси е по-скоро изключение, отколкото норма, що се отнася до злокачествени герминативноклетъчни и стромални тумори.<sup>21</sup> Изключение прави дисгерминомът, при който двустранност се отчита в 20-25% от случаите.<sup>22</sup> При серозни епителни тумори най-вероятно е засягане и на двата аднекса при отсъствие на метастатични лезии (25%).<sup>21</sup> Предвид всички данни оперативната интервенция при млади пациентки трябва да започне с перитонеален смив. В случай че се визуализира кистична формация, нормален яйчников паренхим и макроскопски данни за доброкачествена болест, може да се пристъпи към кистектомия. При наличие на яйчник, suspectен за малигнена болест, същият се отстранява. След срочно хистологично изследване може да бъде обсъдено съхраняване на матката и на здравия аднекс, който трябва да бъде биопсиран. Стандартно поведение при засягане на двата яйчника е двустранна аднексектомия. Матката може да бъде съхранена в случай, че не е ангажирана, предвид съвременните възможности за *in vitro* фертилизация с донорска яйцеклетка и хормонална субституция. При стромален или епителен тумор е необходимо извършване на кюретаж с оглед изключване на ендометриална хиперплазия от хормонална стимулация (при подтип I) или синхронен тумор или ендометриални метастази (при ендометриоиден вариант във подтип II).<sup>21</sup> В случай на бременност се предприема лечение като при небременно състояние. При наличие на капсулирана формация с грейдинг G1, негативна биопсия на контралатерален яйчник и липса на данни за дисеминация се счита, че бременността може да продължи до термин. Ро-

доразрешението се извършва по акушерски индикации. Необходимо е поведението и дефинитивното хирургично лечение да бъдат подробно обсъдени с пациентката както предоперативно, така и в следоперативния период.<sup>23</sup>

**Минимално инвазивна хирургия.** През последните години развитието на минимално инвазивната хирургия в онкогинекологията я направи практически напълно равностойна на класическата отворена коремна хирургия. Понастоящем чрез лапароскопски метод и роботизирана хирургия се извършват всички видове онкогинекологични операции. Предимствата при този подход са свързани с по-добри възможности за оглед на оперативното поле, намаляване на оперативния травматизъм поради по-голяма прецизност при извършване на интервенцията и намален болничен престой. Необходимо е гарантиране на абластичност на операцията чрез добра техническа база и опитен екип.<sup>4,6</sup> Минимално инвазивната хирургия намира приложение в хирургичното лечение на пациенти с първично ранна болест чрез прилагане на следните процедури: лапароскопско хирургично стадиране, лапароскопска аднексектомия, лапароскопски асистирана вагинална хистеректомия, лапароскопска хистеректомия, лапароскопска лимфна дисекция, лапароскопска екстраперитонеална лимфна дисекция, лапароскопска оментектомия и апендектомия. Роботизираната хирургия в онкогинекологията през последните години разширява своите възможности. Този метод предлага по-добра визуализация, по-добра ергономичност, по-кратко време, но изисква по-голям

брой инцизионни отвори за троакари.<sup>6</sup> Според препоръките на American College of Obstetricians and Gynecologists лапароскопският метод може да бъде използван както за диагностични цели при пациенти с нисък риск за ОК, така и за премахване на кистозни тумори.<sup>7</sup> Туморните изменения трябва да са с размер от 10 cm или по-малки, като ехографията трябва да показва ясни граници, липса на солидни и папиларни участъци и да няма асцит. Необходимо е туморните маркери да са в нормални граници (напр. CA125 < 35 IU/mL) и да липсва анамнеза за фамилност. Лапароскопската или роботизираната хирургия, като част от първоначалния лечебен подход, се препоръчва в ранни стадии на ОК, когато не е клинично видима болест извън яйчника. Използването ѝ в по-напреднали стадии е ограничено поради по-малки възможности за циторедуктивна хирургия и риск от рецидив на болестта на прободното от троакарите място. Лапароскопията има роля при първично стадиране на болестта, както и при т.нар. *second look* лапаротомия. Минимално инвазивната хирургия трябва да се има предвид и при случаи с фамилен ОК, когато се препоръчва профилактична оофоректомия.<sup>7</sup> В критичен план, ретроспективно многоцентрово проучване на френски автори показва, че ендоскопският подход е субоптимален при стадиране на голям брой от случаите. Те препоръчват рутинно използване на ендоскопска хирургия при първично ранна болест на ОК да не се извършва извън референтните центрове поради липса на достатъчно убедителни доказателства.<sup>8</sup>

**A**

Хирургия се препоръчва като метод на избор за лечение на овариален карцином във всички стадии (I-IVA).

**В**

- При първично ранна болест на овариален карцином, карцином на Фалопиева тръба и първичен перитонеален карцином се препоръчва хирургично лечение, включващо хистеректомия, билатерална салпинго-оофоректомия и оментектомия и системна лимфаденектомия, с цел адекватно хирургично стадиране.
- При хирургия за първично ранна болест на овариален карцином, карцином на Фалопиева тръба и първичен перитонеален карцином се препоръчва задължително цитопатологично изследване на материал от асцитен аспират или перитонеален лаваж.
- При хирургия за първично ранна болест на овариален карцином, карцином на Фалопиева тръба и първичен перитонеален карцином се препоръчва допълнителна ексцизия/биопсия на суспектни коремни лезии и/или адхезии.
- При хирургия за инвазивен муцинозен овариален карцином се препоръчва задължителна апендектомия и внимателен интраоперативен оглед на горен и долен гастроинтестинален тракт за първична органна локализация (изключване на овариални метастази).
- При първично ранна болест на овариален карцином се препоръчва обсъждане за извършване на минимално инвазивна хирургия с цел хирургично стадиране.



- Цел на хирургичното лечение при ранен овариален карцином е постигане на радикалност.
- При първично ранна болест при овариален карцином, карцином на Фалопиевата тръба и първичен перитонеален карцином интраоперативното стадиране е задължителен елемент в хирургичното поведение.
- При хирургия, съхраняваща фертилитета, трябва да се извърши хирургично стадиране.
- Обемът на хирургичната интервенция се определя според стадия и различните прогностични фактори.
- Оперативно лечение на овариален карцином трябва да се извършва в лечебни заведения, разполагащи с възможност за интраоперативно хистологично изследване (гефрир).
- Минимално инвазивна хирургия при лечение на първично ранен овариален карцином трябва да се извършва в специализирани лечебни заведения с опит.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Златков В, Костова П. Скрининг и диагностика на рака на яйчника. *Акуш. и гинекол.* 1998; 37 (3): 54-56
2. Ledermann JA, et al. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013; 24 (Suppl. 6): vi24-32
3. Чакалова Г. Злокачествени тумори на яйчниците. В: Онкогинекология. „АВИС-БГ” ЕООД, София, 2013, стр. 172-212
4. Томов С, Горчев Г. Лимфна дисекция при рака на яйчника. В: Лимфна дисекция при карцином на млечната жлеза, гастроинтестиналния и урогениталния тракт, белия дроб и при малигнен меланом. Под ред. на: Т. Делийски, Г. Горчев и В. Димитров. ИК „Фотон и АЯ” ООД, Плевен, 2007, стр. 531- 561
5. Cass I, et al. Pattern of lymph node metastases in clinically unilateral stage I invasive epithelial ovarian carcinomas. *Gynecol Oncol* 2001; 80: 56-61
6. Trimbos B, et al. Surgical staging and treatment of early ovarian cancer: long-term analysis from a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102 (13): 982-987
7. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Ovarian Cancer Including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer. Version 2. 2011. Available at: [www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/ovarian.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ovarian.pdf)
8. Lecuru F, et al. Impact of initial surgical access on staging and survival of patients with stage I ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2006; 16, 87-94
9. Krag KJ, et al. Predictive factors for long term survival in patients with advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1989; 34: 88-93.
10. Vergote I, et al. Prognostic importance of degree of differentiation and cyst rupture in stage I epithelial ovarian carcinoma. *Lancet* 2001; 357: 176-182.
11. Friedlander ML, et al. Prediction of long term survivals by flow cytometric analysis of cellular DNA content in patients with advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol* 1988; 6: 282-290.
12. Berek JS, Frindlander ML, Hacker NF. Epithelial ovarian, Fallopian tube, and peritoneal cancer. In: Berk and Hacker's Gynecologic Oncology, 5th Edition, Lippincott & Williams Wilkins, 2010, p. 458
13. Copeland LJ. Epithelial ovarian cancer. In: Clinical gynecologic oncology by DiSaia & Creasman, p. 330, Seventh edition, 2007, Mosby; Elsevier Inc.
14. Le T, et al. The benefits of comprehensive surgical staging in the management of early-stage epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 2002; 85 (2): 351-355
15. Garcia-Soto AE, et al. Is comprehensive surgical staging needed for thorough evaluation of early-stage ovarian carcinoma? *Am J Obstet Gynecol* 2012; 206: 242-245
16. Timmers PJ, et al. Understanding the problem of inadequately staging early ovarian cancer. *Eur J Cancer* 2010; 46: 880-884
17. Lack EE, Young RH, and Scully RE. Pathology of ovarian neoplasms in childhood and adolescence. In "Pathology Annual", Vol 27, Part 2. (P. P. Rosen, and R.E. Fechner, eds.), pp. 281-356, Appleton and Lange, Norwalk, CT, 1992
18. Zanetta G, et al. Conservative surgery for Stage I ovarian carcinoma in women of childbearing age. *Br J Obstet Gynecol* 1997; 104: 1030-1035
19. Kanazawa K, et al. Treatment of malignant ovarian germ cell tumors with preservation of fertility. Reproductive performance after persistent remission. *Am J Clin Oncol* 2000; 23: 244-248
20. Low JH, et al. Conservative surgery to preserve ovarian function in patients with malignant ovarian germ cell tumors. A review of 74 cases. *Cancer* 2000; 89: 391-398
21. Roman L. Diagnosis and management of ovarian disorders. Edited by A. Altchek et al., ISBN: 978-0-12-053642-9, Imprint: Academic Press, September 2013

22. Scully RE. Sex cord tumor with annular tubules: A distinction ovarian tumor of the Peutz-Jeghers syndrome. *Cancer* 1970; 25: 1107
23. Hugh R, K Barber. Diagnosis and management of ovarian disorders. Edited by A. Altchek et al., ISBN: 978-0-12-053642-9, Imprint: Academic Press, September 2013
24. Young RC, Walton LA, Ellenberg SS, et al. Adjuvant therapy in stage I and stage II epithelial ovarian cancer. Results of two prospective randomized trials. *N Engl J Med* 1990; 322: 1021-1027



#### 4.2. СИСТЕМНА ЛИМФАДЕНЕКТОМИЯ

*Галина Чакалова, Стефан Иванов*

**Метастатично въвличане на тазови и парааортални лимфни възли.** За избор на адювантна терапия при овариален карцином (ОК) се препоръчва задължително хирургично стадиране. Принципите на първичната хирургия определят екстирпирани на тазови (медиално от външна илиачна артерия и хипогастрални съдове, от предна обтураторна ямка до обтураторния нерв и преднолатерално на общите илиачни съдове) и парааортални лимфни възли (от куха вена до аорта двустранно и до ренални съдове).<sup>1</sup> При млади жени в стадий IA-IC, с високо- или умеренодиференциран муцинозен, серозен, ендометриоиден или смесеноклетъчен карцином е възможно извършване на органосъхраняваща хирургия за запазване на фертилитета след хирургично стадиране с лимфаденектомия (за изключване на авансирала болест).<sup>2</sup> Проучване върху световните публикации за лимфен статус при ОК показва, че при епителен карцином се установяват лимфни метастази в 14.2%<sup>3</sup>; в 7.1% са ангажирани само парааортални лимфни възли, в 2.9% – само тазови, а в 4.3% – както парааортални, така и тазови. При стадий I се установяват метастази в 4.0%, при стадий II – в 16.5% и при стадий III – в 20.0%. Според хистологичния вид най-висока честота на метастази в регионални лимфни възли се установява при серозен (23.3%), а най-ниска – при муцинозен карцином (2.6%).<sup>3</sup> При едностранни тумори метастази в тазови лимфни възли двустранно се установяват в 9.7%, в 8.3% са ипсилатерални, а в 3.5% са само контралатерални. Авторите препоръчват, че може да не се извършва тазова лимфна дисекция само при болни с грейдинг I (G1) на муцинозен карцином.<sup>3</sup> В ретроспективно проучване са анализирани лимфни метастази и при хирургично стадиране за начален ОК се установява въвличане в 24.6%<sup>4</sup>; при 7.2% метастазите са само в тазови, в 11.6% – само в парааортални, а в 5.8% – и в двата басейна.

В случаи с парааортално ангажиране в 8.7% са на ниво на долна мезентериална артерия.<sup>4</sup> Авторите смятат, че парааортална лимфаденектомия до ниво на ренални съдове може да установи скрити метастази и да бъде от полза при назначаването на адювантна терапия и за определяне на прогноза.<sup>4</sup> В друго ретроспективно проучване в 13% от случаите се открива лимфно въвличане; от всички метастази 32% са тазови, 48% са парааортални и 20% са в двата басейна. Рисковите фактори за метастази в лимфните възли са билатерални тумори (26.8% срещу 7.5% при унилатерални тумори), позитивна цитология (22.4% срещу 9.1% при негативна цитология) и наличие на асцит (28.2% срещу 9.3% при липса на асцит). Рискови фактори според хистологичен вид и степен на диференциация са: при серозен карцином – 28%, при други хистологични видове – 9%, а при високо- умерено- и нискодиференцирани тумори рискът е съотв. 2.7%, 1.9% и 23.2%. При болни с муцинозен карцином не са установени метастази в лимфни възли. При едностранни овариални тумори в 50% от случаите метастазите са от същата страна, в 40% са двустранни и в 10% са контралатерални; тези резултати показват, че дори при едностранна локализация лимфното въвличане обикновено е двустранно.<sup>5</sup>

**Роля и значение на лимфна дисекция.** Ретроспективно проучване, свързано в лимфогенно метастазиране при муцинозен карцином, показва, че в 55% от случаите се извършва лимфаденектомия; при тумори, ограничени в един яйчник, не са установени метастази в тазови и парааортални лимфни възли.<sup>7</sup> Не се установява разлика в преживяемост без прогресия при болни със или без лимфна дисекция, което дава право на авторите да препоръчат неизвършване на лимфна дисекция при начален муцинозен карцином.<sup>7</sup> Голямо десетгодишно проучване EORTC ACTION установява, че преживяемостта зависи от адекватно стадиране, т.е. при хирургично стадиране на начален ОК от значение е не само вземането на проби от лимфни възли, но и слепи перитонеални биопсии.<sup>8</sup> Подо-

брана преживяемост се отчита при болни, на които е извършено оптимално стадиране с парааортална и тазова лимфна дисекция и съпя перитонеална биопсия срущу болни без лимфна дисекция и биопсия на перитонеум. Рецидиви се установяват при 14.6% от пациентите с оптимално стадиране, докато при болни без лимфна дисекция рецидиви са установени в 34.8% и при 35.7% от случаите без перитонеална биопсия; петгодишната преживяемост е съотв. 89%, 71% и 65%; авторите репортьчат при начален ОК да се извършва хирургично стадиране с лимфна дисекция и перитонеална биопсия.<sup>8</sup> В проспективно проучване са установени метастази в лимфни възли в 40% от случаи с ОК, като честотата корелира със стадий, степен на диференциация и хистологичен вид.<sup>9</sup> Наличието на метастази в парааортални лимфни възли повлиява преживяемостта: пациенти с тазова и парааортална лимфна дисекция имат по-висок дял на тригодишна преживяемост в сравнение с тези, на които е извършена само тазова лимфна дисекция – 77.9% срещу 69.0%, а дялът на петгодишна преживяемост е 46.7% срещу 39.2%. При наличие на метастази в регионални лимфни възли тригодишната преживяемост е с дял 68.5% срещу 41.4%, а петгодишната – 49.7% срещу 26.4%.<sup>9</sup> През последните години е увеличен процентът на болни с извършена лимфна дисекция от 24% през 2005 г. до 55% през 2011 г.; от друга страна, не е установена съществена разлика в преживяемостта.<sup>10</sup> При проучване, свързано с рецидив на начален ОК, е установено, че в областта на малък таз те са в 39.1%, в областта на абдомен – в 18.3%, а в ретроперитонеални лимфни възли – в 18.3%.<sup>11</sup> Определяне на сентинелни лимфни възли с оглед редуциране на обема на лимфните дисекции се прилага и при ОК; за идентифицирането им се инжектира маркер в лигаментите на яйчника.<sup>12</sup> При използване на технеций или синьо багрило е установено, че сентинелните лимфни възли се намират в парааортална област: този на ляв яйчник се намира над нивото на долна мезентериална артерия, а на десен яйчник – по-ниско от нивото на артерията.<sup>13</sup>

**Обем на лимфна дисекция.** Овариалните карциноми трябва да се отстранят интактни, като при всички операции се провежда гефрирно изследване. Хирургичното стадиране при всички пациентки е задължително.<sup>14, 19-21</sup> То включва следните етапи: а) цитологично изследване на асцитната течност; б) при липса на асцит – цитологично изследване на смив; в) системно изследване на интраабдоминални органи и повърхности; г) всички suspectни области задължително се биопсират; д) диафрагмата се изследва чрез биопсия или остъргване; е) провежда се инфраколична оментектомия; ж) ретроперитонеалните пространства се дисецират и изследват; з) парааорталната област също се изследва. При откриване на уголемени лимфни възли в малък таз те се резецират и изследват. При откриването на уголемени парааортални лимфни възли те се резецират, като се провежда системна парааортална лимфна дисекция.

Според повечето автори системната лимфна дисекция подобрява преживяемостта на пациентките.<sup>19-21</sup> Първичното лечение на ранния ОК (стадий I-II) е хирургично, включващо тотална абдоминална хистеректомия, двустранна салпинго-оофоректомия и хирургично стадиране, със системна тазова и/или парааортална лимфна дисекция. Желателно е интраоперативно да се извърши разрязване и оглед на матката с цел изключване на първична туморна множественост, при която би било необходимо да се разшири оперативният обем.<sup>15</sup> При стадий IA на високодиференциран серозен ОК в репродуктивна възраст е възможно да се извърши органосъхраняваща операция. В случаите, когато е решено да се направи органосъхраняваща операция, освен аднексектомия с тумора на яйчника, следва да се направи и резекция на другия яйчник, оментектомия, лаваж от коремната кухина и селективна тазова и парааортална лимфна дисекция. При такъв подход 20-25% от болните се престадират в патологичен стадий III поради метастази в оментум или лимфни възли.<sup>16</sup> Извършването на органосъхраня-

ващи операции при муцинозен карцином следва да се извършва по изключение поради висок риск от рецидиви. При светлоклетъчен хистологичен вариант не следва да се извършват органосохраняващи операции.<sup>15</sup> През последните години се увеличават лапароскопските операции при ранен ОК. При стадий I може да се извършва двустранна салпингектомия с лапароскопски асистирана вагинална хистеректомия, тазова лимфна дисекция, тотална резекция на инфундибулопелвичния лигамент, оментектомия и

апендектомия. След тези операции в 8.4% от случаите се наблюдават рецидиви.<sup>17</sup> При сравняване на двата метода (отворен и затворен) за оперативно лечение на ранен ОК е установено, че няма разлика в броя на отстранени лимфни възли.<sup>18</sup> Задължителното извършване на парааортална и тазова лимфна дисекция оптимизира стадирането и определя провеждането на следоперативна адювантна терапия с оглед редуциране на рецидиви и подобряване на преживяемостта.

### В

- При новодиагностициран инвазивен овариален карцином, видимо ограничен в яйчници и таз, се препоръчва извършване на парааортална лимфна дисекция чрез двустранно отпрепариране на лимфната тъкан от куха вена и аорта минимум до ниво на долна мезентериална артерия (за предпочитане до ниво на бъбречни съдове).
- При новодиагностициран овариален карцином, видимо ограничен в яйчници и таз, се препоръчва извършване на тазова лимфна дисекция чрез двустранно отстраняване на лимфни възли по хода на общи илиачни съдове, външни илиачни съдове, хипогастрични съдове и от obturatorната ямка минимум до obturatorния нерв.
- При новодиагностициран овариален карцином, въвличащ таз и горен абдомен, се обсъжда извършване на двустранна тазова и парааортална лимфна дисекция.
- При муцинозен овариален карцином в стадий I не се препоръчва системна лимфна дисекция.
- При овариален карцином с гранична малигненост не се препоръчва системна лимфна дисекция, освен оментектомия и множествени перитонеални биопсии.



- Лимфната дисекция спомага за точно хирургично стадиране.
- Тазова и парааортална лимфна дисекция е задължителна, тъй като достоверно подобрява преживяемостта.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Epithelial ovarian cancer, fallopian tube cancer, primary peritoneal cancer. NCCN Guidelines Version 2.2013. Available at: www.nccn.org
2. Ledermann JA, et al. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013; 24 (Suppl. 6): vi24-32
3. Kleppe M, et al. Lymph node metastasis in stages I and II ovarian cancer: a review. *Gynecol Oncol* 2011; 123 (3): 610-614
4. Chang SJ, et al. Analysis of para-aortic lymphadenectomy up to the level of the renal vessels in apparent early-stage ovarian cancer. *J Gynecol Oncol* 2013; 24 (1): 29-36
5. Powless CA, et al. Risk factors for lymph node metastasis in apparent early-stage epithelial ovarian cancer: implications for surgical staging. *Gynecol Oncol* 2011; 122 (3): 536-540
6. Ulanday KT, et al. Regional variation in surgical assessment of lymph nodes for staging among women with early-stage epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2014; 132 (2): 411-415
7. Schmeler KM, et al. Prevalence of lymph node metastasis in primary mucinous carcinoma of the ovary. *Obstet Gynecol* 2010; 116 (2 Pt 1): 269-273
8. Timmers PJ, et al. Lymph node sampling and taking of blind biopsies are important elements of the surgical staging of early ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2010; 20 (7): 1142-1147
9. Li X, et al. Clinical significance of para-aortic lymph node dissection and prognosis in ovarian cancer. *Front Med* 2014; 8 (1): 96-100
10. Svolgaard O, et al. Lymphadenectomy in surgical stage I epithelial ovarian cancer. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2014; 93 (3): 256-260
11. Kleppe M, et al. Sentinel node in ovarian cancer: study protocol for a phase 1 study. *Trials* 2013; 14: 47
12. Gadducci A, et al. Prognostic factors and clinical outcome of patients with recurrent early-stage epithelial ovarian cancer: An Italian Multicenter Retrospective Study. *Int J Gynecol Cancer* 2013; 23 (3): 461-468
13. Nyberg RH, et al. Ovarian sentinel node: is it feasible? *Int J Gynecol Cancer* 2011; 21 (3): 568-572
14. Prat J. Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *Int J Gynaecol Obstet* 2014; 124 (1): 1-5
15. Чакалова, Г. Онкогинекология. „АВИС-БГ”, София, 2013. 290. (ISBN 978-954-8631-37-2)
16. Mould T. An overview of current diagnosis and treatment in ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2012; 22 (S1): S2-S4
17. Tozzi R et al. Laparoscopic treatment of early ovarian cancer: surgical and survival outcomes. *Gynecol Oncol* 2004; 93 (1): 199-203
18. Liu M, et al. Comparison of laparoscopy and laparotomy in the surgical management of early-stage ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2014; 24 (2): 352-357
19. Maggioni A, et al. Randomized study of systematic lymphadenectomy in patients with epithelial ovarian cancer macroscopically confined to the pelvis. *Br J Cancer* 2006; 95 (6): 699-704
20. Eltabbakh GH, Mount SL. Comparison of diaphragmatic wash and scrape specimens in staging of women with ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2011; 81: 461-465
21. Panici PB, Angioni R. Role of lymphadenectomy in ovarian cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynecol* 2002; 16: 529-551

#### 4.3. ЦИТОРЕДУКТИВНА ХИРУРГИЯ ПРИ ПЪРВИЧНО АВАНСИРАЛА БОЛЕСТ

*Божидар Славчев, Красимир Недялков, Александър Юлиянов*

Овариалният карцином (ОК) в ранен стадий има високо ниво на преживяемост с хирургия и химиотерапия, но 75% от пациентите са с тумор, надвишаващ нивото на таза (FIGO-стадий III-IV) и дългосрочната преживяемост е ниска.<sup>1,2</sup> Напреднал ОК се третира с комбинация от циторедуктивна хирургия (ЦРХ) и химиотерапия, което предлага подобрена преживяемост.<sup>3,4</sup> Цел на хирургията в тези случаи е постигане на макроскопска туморна резекция (пълна циторедукция) на болестта. *Griffiths*<sup>5</sup> за пръв път демонстрира стойността на ЦРХ през 1975 г. Много ретроспективни проучвания и анализи потвърждават, че количеството остатъчна тъкан корелира директно с преживяемостта.<sup>6</sup> Адекватността на ЦРХ се основава на максималния размер на остатъчни изменения и е определяна с различни критерии. Критерият за остатъчна болест от 2 cm се приемаше като достоверен елемент за преживяемост<sup>6</sup>; допълнителни проучвания доказваха, че съществен фактор за нивото на преживяемост е ЦРХ под 1 cm.<sup>7</sup> Въз основа на тези и други анализи Gynecologic Oncology Group определя оптималната ЦРХ като максимален размер на остатъчна болест  $\leq 1$  cm. Ползата от ЦРХ се очертава и при пациенти с ОК стадий IV (паренхимни чернодробни метастази, далечни белодробни метастази и плеврални изливи).<sup>8</sup> Практически не съществуват прецизни и валидирани критерии за определяне на предоперативни критерии за ЦРХ; обичайно се включват комбинация между компютър-томографски образ, ниво на туморен маркер СА125 и клиничен преглед за определяне на перспективите на ЦРХ, но възможностите за радикално се преценяват интраоперативно. Успешната ЦРХ представлява комплекс от различни оперативни компоненти.<sup>9-11</sup> При всяка хирургия има деструктивна

част, която при циторедукцията е обширна и многоорганна, и възстановителна част, която започва след това.

**Лапаротомия.** Разрезът е винаги обширен вертикален и при нужда достига до симфизио-ксифоиден разрез. При очакване за финална стома локализацията се определя предварително. При наличие на имплантационни метастази на предна стена (симптом на *Sister Mary*) те се включват в началната лапаротомия. На този етап с проникване в коремната кухина се извършва първоначално хирургично стадиране – отделяне на асцитна течност, цитологични проби от различни нива, разпространение на туморни формации. Находки от обширни чернодробни паренхимни метастази, масивна инфилтрация в мезентериум на търки черва, високи и обемисти парааортални метастази обезсмислят ползата от ЦРХ.

**Резекция на тумора, перитонектомия.** Отстраняване на основната туморна формация “en bloc” е с ретроперитонеален достъп и включва тазов перитонеум и прилежащи органи – матка и аднекси, ректосигма отляво и апендикс, дистален илеум или цекум отдясно, и пикочни пътища. Обширни площи от париетален перитонеум могат да се отстранят като „престилка” около обширни формации и така се осигуряват ретроперитонеални планове, свободни от тумор. След мобилизация на латералните граници и представяне на мускулни и съдови структури следва лигиране на *lig. rotundum* и овариални съдове, освобождаване на дистален уретет и лигиране на *a. uterina* или проксимални клонове на *a. iliaca int.* Мобилизация на ректум и пресакрален план позволява издигане на тумора в обща формация и определяне на две възможности: (i) отстраняване на тумора с целия тазов перитонеум и запазване на сигма и ректум или (ii) резекция на ниво сигма-ректум, обичайно на 6-8 cm проксимално от дентална линия.

При отделяне на тумора от пресакралното пространство са възможни инциденти със сакрални вени и трудна хемостаза. При повечето ОК ретроперитонеалните планове позволяват ниски колоректални анастомози или с ушиватели. При затруднени анастомози е възможна временна колоностомия на ниво на хепатална извивка или дефинитивен анус претер. Разпространение на ОК надясно може да включва апендикс, дистална част от цекум или дистален илеум, или изолирани сегменти от тънко черво. Възможни са различни комбинации от апендектомия към тумора, резекция на тънкочревен сегмент или илеоколектомия за постигане на оптимална циторедукция с възстановяване на чревния пасаж. При напреднал ОК съществува и обструкция.

**Тотална оментектомия.** Масивно разпространение в оментум е обичайно при напреднали случаи, често известен като „omental cake”. Понякога оментумът е прираснал към предна коремна стена и се отделя с париеалния перитонеум или с гънки от тънки черва и частични резекции. След мобилизация оментумът се издига и целият трансверзален колон се отпрепарирва; линията на отстраняване на оментума е голяма кривина на стомах и обичайно се клампират двете гастроепиплоични аортерии или малките клончета към стомаха. При плътни инфилтрации е възможно да се включи и далакът. При някои екипи оментектомията се извършва в началото за представяне на основните туморни структури. При първичен перитонеален карцином (ППК) това може да е единствена или основна локализация.

**Резекция на пикочни пътища.** Пикочните пътища са обичайно пощадени при първично авансирал ОК. Дори и при масивна компресия на уретери при мобилизация на туморната формация те обичайно се освобождават. Инцидентна резекция на уретер в дисталните 10 cm обичайно лесно се имплантира. Масивна карциноза на перитонеума

на пикочен мехур често води до лезия на мехура или частична резекция на стената.

**Лимфна дисекция: тазова, парааортална и инфрадиафрагмална** (виж. Раздел 4.2.).

**Диафрагмална резекция.** Многобройни съобщения през последните 20 години установяват съществени преимущества на резекция на диафрагмални метастази при ОК. Достъпът до диафрагмената повърхност изисква ксифоиден разрез и мобилизация на черен дроб с прерязване на *lig. falciforme*, *lig coronarium* и *lig. triangulare*. Десният диафрагмален купол е по-често ангажиран и може да включва отделни зърна или метастатични плочи. Туморните повърхности могат да се резецират с ножица или с електрокоагулация и включват частично или цялостно обелване или резекция на участъци от диафрагмата при масивна инфитрация. През последните 10 години са прилагани различни процедури за преценка на ОК в стадии IIIB-IVA – трансдиафрагмална торакоскопия<sup>12</sup> или видеоасистирана торакоскопска хирургия (VATS).<sup>13</sup>

**Спленектомия.** Нуждата от спленектомия при ОК стадий III се установява при 5-11% от ЦРХ. Най-често хилусът на далака се обхваща при масивни метастази на оментум или лезии на касула или паренхим. Ползата от спленектомия, като част от ЦРХ, се подчертава в многобройни съобщения с приемлива заболеваемост, смъртност и удължена преживяемост. Най-неприятни усложнения са лезии на опашката на панкреаса с продължителна секреция.<sup>14</sup>

**Дистална панкреатектомия.** Въпреки че опашката на панкреаса, заедно с далака, се засяга от ОК, истински метастази са изключително рядки. *Yildirin et al.*, 2005<sup>15</sup>, описват шест случая на резекции на дистален панкреас “en bloc” с далак при напреднал ОК с непосредствени ранни усложнения – 66.7% и благоприятна еволюция. *Kehoe et al.*, 2009<sup>16</sup>, описват 17 случая с дистална панкреатектомия и спленектомия, с изтичане на

панкреатична течност с висока амилаза при 4 (24%); при останалите 13 пациенти без установени лезии се налага продължителен дренаж.

**Чернодробна хирургия.** Единични повърхностни метастази, непроникващи в паранхим, се отстраняват без съществени трудности и с хемостаза с коагулация или с прошиване. Отделяне на обширни повърхностни площи при карциноматоза на чернодробен перитонеум или частична резекция на сегменти от черен дроб са изключително специализирани и изискват допълнителна техника.

Смята се, че има три независими фактора, които намаляват вероятността за постигане на пълна циторедукция<sup>17</sup>: (1) обхващане на тънки черва от процеса, което би наложило множествена чревна резекция (> 2), или ангажираност на мезентериални съдове с повишена морбидност и компромис на качеството на живот; (2) инфилтрация на порта хепатис; обемна инфилтрация в общия случай прави пълната резекция неосъществима; въпреки това, дисекцията на перитонеум, започвайки от предна страна на чернодробен педикул, в някои случаи може да направи резекцията успешна; (3) дясна хемидиафрагма; дифузна инфилтрация, ангажираща дясна хемидиафрагма на ниво на супрапептални съдове, причинявайки фиксиране на черния дроб<sup>17</sup>.

Може да се дефинират три типа хирургична интервенция<sup>17</sup>: (1) стандартна хирургична интервенция, като минимум – хистеректомия, двустранна аднексектомия с ексцизия на тазов перитонеум, тотална оментектомия, включваща супраколичен оментум, апендектомия, отстраняване на уголемени или пакети от тазови и парааортални лимфни възли, частични резекции на перитнеум; (2) радикална хирургия, добавена към гореспоменатите елементи, “en bloc” екстирпирание на матка, двата аднекса, тазов перитонеум и ректосигма и частични перитонектомии; (3) супрарадикална хирургия, която включва радикална хирургия плюс поне една от следните процедури: (i) екстензивна перитонектомия, включително и частична резекция на диафрагма; (ii) резекция на субкапсуларни чернодробни метастази, холецистектомия; (iii) спленектомия и резекция на опашка на панкреас; (iv) други резекции на черва, частична гастректомия.<sup>17</sup>

При неосъществима оптимална циторедукция (стадий III C и IV) са възможни варианти на неoadювантна химиотерапия и/или междинна циторедукция.<sup>18,19</sup> Лапароскопските възможности при авансирал ОК на този етап се изчерпват с хистологична диагноза и преценка на резектабилност на перитонеалната карциноматоза.<sup>20</sup>

### В

- При първично авансирал овариален карцином (стадий III, единични случаи в стадий IIВ и IV) се препоръчва извършване на максимална/оптимална циторедукция.
- С цел оптимална циторедукция при първично авансирал овариален карцином се препоръчва обсъждане на различни хирургични комбинации, които осигуряват качество на живот.



- Като първа стъпка при максимална/оптимална циторедукция се препоръчва цялостна експлорация на коремната кухина.
- При оперативни комбинации първо се третира най-големият тумор.
- При масивни структури първо се отстранява оментум и лезии в горен етаж на корема.
- Първо се извършва цялата циторедуктивна част и след това – възстановителната част, в това число и на чревния пасаж.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Siegel R, et al. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2012; 62: 10-29
2. Ozols RF, et al. Principles and practice of gynecologic oncology, 3rd edn. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2000: 981-1058
3. Perren TJ, et al. Investigators. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2011; 365: 2484-96
4. Sehouli J, et al. Feasibility of surgery after systemic treatment with the humanized recombinant antibody bevacizumab in heavily pretreatment patients with advanced epithelial ovarian cancer. *Ann Surg Oncol* 2012; 19: 1326-1333
5. Griffiths CT. Surgical resection of tumor bulk in the primary treatment of ovarian carcinoma. *Natl Cancer Inst Monogr* 1975; 42: 101-104
6. Hoskins WJ, et al. The effect of diameter of largest residual disease on survival after primary cytoreductive surgery in patients with suboptimal residual epithelial ovarian carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 974-980
7. Eisenkop SM, et al. Complete cytoreductive surgery is feasible and maximizes survival in patients with advanced epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1998; 69: 103-108
8. Curtis JP, et al. Stage IV ovarian cancer: impact of surgical debulking. *Gynecol Oncol* 1997; 64: 9-12
9. Rock JA, et al. Te Linde Operative Gynecology 10th edn. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2008: 1307-1339
10. Smith JR, et al. An Atlas of Gynecologic Oncology 3th edn. Informa Healthcare 2011: 153-170
11. Abu-Rustum NR, et al. Atlas of Procedures in Gynecologic Oncology 3th edn. Taylor&Francis Group, LLC. Surgical cytoreduction 2013: 289-327
12. Spirtos NM, et al. Transdiaphragmatic Thoracoscopy: Impact in patients with stage IIIC epithelial ovarian cancer. Berlin, Germany: European Society of Gynecologic Oncology
13. Juretzka MM, et al. The impact of video-assisted thoracic surgery (VATS) in patients with suspected advanced ovarian malignancies and pleural effusions. *Gynecol Oncol* 2007; 104: 670-674
14. Eisenkop SM, et al. Splenectomy in the context of primary cytoreductive operations for advanced epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2006; 100: 344-348
15. Yildirin Y, et al. The feasibility and morbidity of distal pancreatectomy in extensive cytoreductive surgery for advanced epithelial ovarian cancer. *Arch Gynecol Obstet* 2005; 272: 31-34
16. Kehoe SM, et al. Incidence of management of pancreas leaks after splenectomy with distal pancreatectomy performed during primary cytoreductive surgery for advanced ovarian, peritoneal, and fallopian tube cancer. *Gynecol Oncol* 2009; 112: 496-500



17. Aletti GD, et al. Quality improvement in the surgical approach to advanced ovarian cancer: the Mayo Clinic experience. *J Am Coll Surg* 2009; 208: 614–620.
18. Vergote I, et al. Surgery or neoadjuvant chemotherapy followed by interval debulking surgery in advanced ovarian cancer. *Eur J Cancer* 2011; Suppl 3: S88-92
19. Bristow RE, et al. Delaying the primary surgical effort for advanced ovarian cancer: A systematic review of neoadjuvant chemotherapy and interval cytoreduction. *Gynecol Oncol* 2007; 104: 480-490
20. Deffieux X, et al. Role of laparoscopy to evaluate candidates for complete cytoreduction in advanced stages of epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2006; 16 (Suppl 1): 35-40

#### 4.4. ХИРУРГИЯ, СЪХРАНЯВАЩА ФЕРТИЛИТЕТА, ПРИ ЗЛОКАЧЕСТВЕНИ ОВАРИАЛНИ ТУМОРИ

Славчо Томов, Благовест Пехливанов

##### *Хирургия, съхраняваща фертилитета, при злокачествени овариални тумори.*

Преобладаващата част от злокачествените овариални тумори (ОТ) се срещат при възрастни жени и за тях двустранната аднексектомия с тотална хистеректомия е стандартен терапевтичен подход.<sup>1</sup> Съществува обаче група млади жени с незавършена репродукция, при които може да влезе в съображение възможността за съхранение на детеродните им органи. Потенциални кандидати за хирургия, съхраняваща фертилитета, са пациентки на възраст < 40 години с ранен овариален карцином (ОК) и желание за раждане на деца, без да се прави компромис с онкологичната им сигурност.<sup>1</sup> По данни на Националния раков регистър у нас през 2011 г. са регистрирани 50 нови случая на жени под 40 години с ОК.<sup>2</sup> Около 10-20% от всички овариални неоплазми са с нисък малигнен потенциал (НМП).<sup>3</sup> Между 50% и 70% от злокачествените герминативноклетъчни тумори, над 50% от гранулозоклетъчните и над 90% от *Sertoli-Leydig*-клетъчните тумори са в клиничен стадий I.<sup>1</sup> Пациентките с епителен овариален карцином (ЕОК), ограничен в яйчниците, съставляват 15% до 30%.<sup>4</sup>

При обсъждане на възможност за органосъхраняваща хирургия трябва да се имат предвид съвременните тенденции в развитието на технологиите за асистирана репродукция. Жена без яйчници може да износи нормална втрематочна бременност след трансфер на донорски яйцеклетки и хормонална поддръжка. Ако матката и единият яйчник са отстранени, съвременните техники дават възможност да се добие яйцеклетка от съхранения яйчник на пациентката и да се извърши *in vitro* фертилизация

със сперма от партньора и имплантация на ембриото в сурогатна матка.<sup>1</sup> Преди да се пристъпи към хирургично лечение на suspecten ОТ при млада пациентка е важно да се обсъдят с нея и/или с родителите ѝ всички възможни интраоперативни находки, както и вариантите за оперативно лечение.<sup>1</sup>

*Граничен епителен овариален карцином (нисък малигнен потенциал, НМП).* През 1929 г. *Taylor* представя случай на жена с ОК и перитонеално разпространение, която преживява дълго след поставянето на диагнозата, въпреки напредналия стадий на болестта; той първи въвежда термина “semi-malignant”, за да опише група от тумори с хистологична характеристика и биологично поведение на границата между доброкачествени и инвазивни злокачествени епителни ОТ.<sup>5</sup> Едва през 1971 г. FIGO включва тези тумори като самостоятелна група в своята класификация.<sup>6</sup> Те имат много по-добра прогноза в сравнение с инвазивния ЕОК. За всички стадии общата смъртност е 7.8%, а делът на рецидиви – 7.3%.<sup>7</sup> До 90% от туморите с НМП са в стадий I и петгодишната им преживяемост достига 100%.<sup>8</sup> От морфологична и клинична гледна точка те могат да бъдат разделени на серозни и несерозни тумори с НМП. Серозните са най-чести (54%).<sup>9</sup> Пациентки в стадий I имат отлична прогноза (5% риск от рецидиви), а тези в стадий II-IV рецидивират в около 20% от случаите.<sup>10</sup> Прогресия при серозен ОК с G1 се наблюдава при 6.8% от случаите (58% прогресират след пета година).<sup>11</sup> Преобладаващата част от несерозните тумори с НМП са муцинозни (39%).<sup>3,9</sup> Ендометриодните, светлоклетъчните и преходноклетъчните варианти са редки.<sup>3</sup> Между 33% и 60% от серозните тумори с НМП и между 80% и 90% от муцинозните тумори се откриват в един яйчник. Ендометриодните и светлоклетъчните тумори с НМП са предимно едностранни и в стадий I.<sup>1</sup>

Хирургията е средство на първи избор при лечението на ОТ с НМП. В преобладаващата част от случаите предоперативно не може да се докаже, че се касае за тумор с гранична малигненост. Освен това, точността на срочното хистологично изследване е ниска, като 20-30% от диагностицираните на гефрир тумори с НМП се оказват инвазивни карциноми след дефинитивно разчитане на препаратите.<sup>12</sup> Ето защо е необходимо да се пристъпи към системно стадиране, независимо от това дали ще се извършва, или няма да се извършва органосъхраняваща хирургия. Стадиращите процедури включват вземане на перитонеален смив за цитологично изследване, както и биопсии от тазовия перитонеум, абдоминалния перитонеум, оментума и ретроперитонеалните лимфни възли. Апендектомията се препоръчва при стадиране на муцинозни тумори с НМП за изключването на първична неоплазма на апендикс.<sup>13</sup> Биопсията от тазови и парааортални лимфни възли може да даде прогностична информация за рецидиви, но не и за общата преживяемост на серозните ОТ с НМП.<sup>14</sup> Дискутабилен остава въпросът дали да се извършва повторно стадиране след непълно стадиране при първична хирургия. Преди да се вземе решение за рестадиране трябва да се има предвид, че рискът от рецидиви при непълно стадиране на пациентки с тумори с НМП в стадий I е повишен, а десетгодишната преживяемост е сигнификантно по-ниска ( $p = 0.02$ ).<sup>15, 16</sup> Най-подходяща група за повторно стадиране са пациентки със серозни тумори с НМП и микропапиларна хистология; те имат най-висок риск за инвазивни перитонеални импланти, което е лош прогностичен фактор.<sup>3</sup>

Съвременните минимално инвазивни подходи превъзхождат лапаротомията по отношение на болничния престой и по-бързото възстановяване. Данни от ретроспективни проучвания показват, че suspectни аднексиални формации могат да бъдат лекувани лапароскопски, а при пациентки с ранен ОК лапароскопията е сигурна и ефикасна

стадираща процедура. Обикновено тя се използва за рестадиране.<sup>17</sup> Сравнително ретроспективно проучване на скандинавски автори върху 107 пациентки с ОТ с НМП, оперирани лапароскопски ( $n = 38$ ) и с лапаротомия ( $n = 69$ ), не установява наличие на рецидиви и в двете групи след 14-78 месеца на проследяване. Не са намерени значими различия в реализирането на успешни бременности при съхраняване на репродуктивните функции. Лапароскопското лечение на тумори с НМП е свързано с по-малко усложнения, по-кратък болничен престой и е оправдано при диаметър на тумора по-малко от 10 cm.<sup>18</sup>

Консервативната хирургия при пациентки с тумори с НМП, които желаят да съхранят репродуктивните си органи, зависи от редица фактори и включва следните възможности: (i) кистектомия (едностранна или двустранна); (ii) оофоректомия или салпинго-оофоректомия (едностранна или двустранна); (iii) съчетание на кистектомия на единия яйчник с оофоректомия/салпинго-оофоректомия на другия яйчник.

Препоръчително е всяка една от тези оперативни интервенции да се комбинира със системно хирургично стадиране.<sup>3</sup> Подходите могат да бъдат както с отворен абдоминален достъп, така и със съвременните минимално инвазивни лапароскопски и роботизирани методи.

При едностранен тумор, заобиколен с нормална яйчникова тъкан, може да се извърши само кистектомия.<sup>19</sup> Въпреки че при кистектомия рискът от рецидиви е по-голям в сравнение със салпинго-оофоректомия (23% срещу 7%), за серозните тумори няма различия в общата преживяемост.<sup>3, 20</sup> При муцинозни ОТ с НМП кистектомията не се препоръчва поради висок риск от смърт след рецидивирание.<sup>3</sup> Ако туморът е едностранен и липсва нор-

мална яйчникова тъкан, трябва да се извърши оофоректомия или салпинго-оофоректомия. Биопсията от нормално изглеждащ контралатерален яйчник е препоръчителна, но не е задължителна, поради риск от сраствания и намаляване на яйчниковия резерв.<sup>19</sup>

Решението за консервативна хирургия при двустранни ОТ с НМП е значително трудно. Целта е да бъдат съхранени части от единия или от двата яйчника.<sup>1</sup> Първо се отстранява по-сuspектната находка, по възможност в обем “кистектомия” и се изпраща за срочно изследване. Ако се докаже тумор с НМП, контралатерално се извършва кистектомия или оофоректомия.<sup>19</sup> При нераждали жени с тумори с НМП в стадий II-IV и строго подбрани случаи би могло да се обсъди органосъхраняваща хирургия. Подходът към яйчниците в тези случаи се разглежда отделно от този към лезии извън яйчниците.<sup>19</sup> При около една трета от жените с граничен ЕОК след хирургия, съхраняваща фертилитета, е възможно забременяване, като бременността не влияе негативно върху болестта им. Често се налага индукция на овулацията. Ролята на контролираната овариална хиперстимулация в контекста на *in vitro* фертилизация при жени с ОТ с НМП е обект на дискусия.<sup>21</sup> След приключване на фертилните намерения на пациентката трябва да се обсъди възможност за довършване на оперативното лечение; то зависи от хистологичния вариант, стадия по FIGO, вида на ораносъхраняващата операция и желанието на пациентката. Като се има предвид, че повечето рецидиви са също с гранична малигненост и с по-добра прогноза, се приема, че това не е задължително. Пациентката обаче трябва да се ангажира с редовно проследяване, което може да има сериозно психологическо въздействие.<sup>22</sup>

**Инвазивен епителен овариален карцином.** Съвременните терапевтични подходи към инвазивния ЕОК не изключват възможност при подбрана група пациентки в

стадий I да се съхранят детеродните органи. Освен клиничният стадий, други важни показатели, които могат да повлияят на селекцията, са хистологичният грейдинг (G) и едностранното или двустранното засягане на яйчниците.<sup>1</sup> Препоръчително е органосъхраняващата хирургия да се ограничи при случаи с инвазивен ЕОК в стадий IA, G1, и при строго подбрани G2 серозни, муцинозни и ендометриоидни тумори, които са добре капсулирани и без сраствания.<sup>23, 24</sup> Задължително трябва да се извършат всички стадиращи процедури за потвърждаване на ранния стадий и подпомагане на решението за последваща химиотерапия. Състоянието на съхранения яйчник трябва да се уточни с биопсия и гефрир. Ако резултатът от гефрира е несигурен, трябва да се изчака трайното хистологично изследване с опция за двуетапен хирургичен подход.<sup>3</sup> При сигурни данни от срочното изследване за инвазивен тумор в двата яйчика запазването на яйчниците е противопоказано.<sup>3</sup> Рискът от рецидиви след хирургия за запазване на фертилитета при пациентки с инвазивен ЕОК е 13.1%, а шансът за бременност – 72.6%.<sup>19</sup> След раждане се препоръчва извършване на хистеректомия и аднексектомия.<sup>19</sup>

*Препоръки за подбор на пациентки за органосъхраняваща хирургия при ЕОК в стадий I:* (1) FIGO IA, G1 + G2, серозни, муцинозни, ендометриоидни карциноми – органосъхраняваща хирургия; (2) FIGO IA, светлоклетъчен карцином – може да се обмисли органосъхраняваща хирургия; (3) FIGO IC, G1 + G2, серозни, муцинозни, ендометриоидни карциноми – може да се обмисли органосъхраняваща хирургия; (4) FIGO IC, светлоклетъчен карцином – да не се извършва органосъхраняваща хирургия; (5) FIGO IA + IC, G3 – да не се извършва органосъхраняваща хирургия.<sup>25</sup>

**Злокачествени герминативноклетъчни овариални тумори (ГКОТ).** Срещат се предимно в детско-юношеска възраст, като най-чест от тях е дисгерминомът. В преоб-

ладаващата си част тези тумори са едностранни, с изключение на чистия дисгермином, при който в 10-15% от случаите са ангажирани и двата яйчника. С въвеждането на съвременна комбинирана химиотерапия (режим ВЕР) прогнозата при тези пациентки е чувствително подобрена, което дава възможност за прилагане на хирургични подходи, съхраняващи фертилитета.<sup>19</sup> При болшинството от пациентките с ГКОТ едностранната салпинго-оофоректомия, запазването на контралатералния аднекс и матката са подходящо оперативни лечения. Задължително трябва да се извърши и системно хирургично стадиране. При наличие на двустранни туморни маси се отстранява тази, която е по-суспектна, и се изпраща за гефрив; ако се докаже, че е злокачествена, е препоръчително да се извърши двустранна аднексектомия. Кистектомията на единия или на двата яйчника не е стандартен подход и може да влезе в съображение при подбрани случаи. Консервативна хирургия без химиотерапия може да се приложи при чисти незрели тератоми в стадий IA, G1, или при чисти дисгерминоми в стадий I. При всички останали случаи следоперативната химиотерапия е стандартно лечение.<sup>19</sup>

**Овариални тумори на половата връв.** Гранулозозоклетъчните ОТ са най-чест вид от тази категория редки тумори (70%).<sup>26</sup> Преобладаваща част от тях са ограничени в единия яйчник, а по-малко от 5% са двустранни. Оптималното хирургично лечение

при съхраняване на фертилитета включва едностранна аднексектомия с адекватно хирургично стадиране.<sup>1</sup> В случаите с гранулозозоклетъчен тумор, когато се съхранява матката, трябва да се извърши пробно абразиво за изключване на ендометриален карцином.<sup>27</sup> Следоперативно лечение не се налага при гранулозозоклетъчни тумори в стадий IA и *Sertoli-Leydig*-клетъчни тумори в стадий IA и G1-2. Адювантна химиотерапия, съдържаща платина, или лъчелечение се прилагат при стадий I на нискодиференцирани *Sertoli-Leydig*-клетъчни тумори или гранулозозоклетъчни тумори с руптура на капсула.<sup>1,19</sup>

Терапевтичният подход към пациентки в репродуктивна възраст с доказани злокачествени ОТ в ранен стадий и желание за запазване на детеродните функции търпи непрекъснато развитие. То е обусловено както от задълбочаване на познанието ни за биологията на тези тумори, така и от разширяване на възможностите на съвременните оперативни и консервативни методи за лечението им. Съхраняването на фертилитета е възможно при подбрана група пациентки, които отговарят на определени изисквания. Критериите за консервативно хирургично лечение в раздела “Акцент за добра практика” са обобщение на литературните данни и се подкрепят от наш клиничен опит.<sup>1,19</sup>

**В**

- При жени, желаещи съхраняване на фертилитета, органосъхраняваща хирургия се препоръчва само след пълно хирургично стадиране.
- При инвазивен епителен овариален карцином хирургия, съхраняваща фертилитета, се препоръчва в стадий IA, G1 тумори и при строго подбрани G2 серозни, муцинозни и ендометриоидни тумори.
- Лапароскопско лечение на овариални тумори с нисък малигнен потенциал е препоръчително при диаметър на тумора под 10 cm.



- **Препоръчителни критерии за подбор на потенциални кандидати за хирургия, съхраняваща фертилитета, при злокачествени овариални тумори са: (1) пациентки с желание за запазване на детеродните органи с оглед на бъдещо забременяване; (2) информирано съгласие на пациентката и/или родителите ѝ и готовност за стриктно проследяване след лечението; (3) липса на данни за дисгенетични гонади; (4) специфични ситуации: (i) всеки едностранен тумор с гранична малигненост; (ii) всеки едностранен малигнен герминативноклетъчен тумор; (iii) всеки едностранен тумор на половата връв; (iv) инвазивен епителен тумор в стадий IA.**
- **При едностранен тумор с нисък малигнен потенциал, заобиколен с нормална яйчникова тъкан, може да се извърши само кистектомия, но при липса на такава се препоръчва оофоректомия или салпинго-оофоректомия.**

## ЛИТЕРАТУРА

1. Van Nagell JR, et al. Ovarian Cancer: Etiology, Screening, and Surgery. In Te Linde's Operative Gynecology. Ed. by J. Rock, H. Jones. Philadelphia, 2003
2. Заболяемост от рак в България, 2011. Български национален раков регистър. Ред. Н. Димитрова, М. Вуков, З. Валерианова. Том XXII, София, 2013
3. Fleming G, et al. Epithelial Ovarian Cancer. In: Principles and Practice of Gynecologic Oncology. Ed. by R. Barakat, A. Berchuck, M. Markman, M. Randall. Philadelphia, 2013
4. Young RC, et al. Staging laparotomy in early ovarian cancer. *JAMA* 1983; 250: 3072-3076
5. Taylor HC. Malignant and semi-malignant tumors of the ovary. *Surg Gynecol Obstet* 1929; 48: 701-712
6. International Federation of Gynecology and Obstetrics. Classification and staging of malignant tumors in the female pelvis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1971; 50: 1-12
7. Kaern J, et al. A retrospective study of 370 borderline tumors of the ovary treated at the Norwegian Radium Hospital from 1970 to 1982. A review of clinicopathologic features and treatment modalities. *Cancer* 1993; 71: 1810-1820
8. Wong HF, et al. Ovarian tumors of borderline malignancy: a review of 247 patients from 1991 to 2004. *Int J Gynecol Cancer* 2007; 17: 342-349
9. Ayhan A, et al. Recurrence and prognostic factors in borderline ovarian tumors. *Gynecol Oncol* 2005; 98: 439-445
10. Zanetta G, et al. Behavior of borderline tumors with particular interest to persistence, recurrence, and progression to invasive carcinoma: a prospective study. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2658-2664
11. Longacre TA, et al. Ovarian serous tumors of low malignant potential (borderline tumors): outcome-based study of 276 patients with long-term (> or = 5-year) follow-up. *Am J Surg Pathol* 2005; 29: 707-723
12. Song T, et al. Accuracy of frozen section diagnosis of borderline ovarian tumors. *Gynecol Oncol* 2011; 122(1): 127-131
13. Ramirez PT, et al. Role of appendectomy at the time of primary surgery in patients with early-stage ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2006; 103 (3): 888-890

14. McKenney JK, et al. Lymph node involvement in ovarian serous tumors of low malignant potential (borderline tumors): pathology, prognosis, and proposed classification. *Am J Surg Pathol* 2006; 30: 614-624
15. Camatte S, et al. Impact of surgical staging in patients with macroscopic "stage I" ovarian borderline tumors: analysis of a continuous series of 101 cases. *Eur J Cancer* 2004; 40: 1842-1849
16. Lenhard MS, et al. Long-term follow-up after ovarian borderline tumor: relapse and survival in a large patient cohort. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009; 145: 189-194
17. Salani R, et al. Minimally invasive surgery. In: *Surgery for ovarian cancer. Principles and practice*. Ed. by R. Bristow, B. Karlan, D. Chi. New York, London, 2010
18. Ødegaard E, et al. Surgery of borderline tumors of the ovary: retrospective comparison of short-term outcome after laparoscopy or laparotomy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2007; 86 (5): 620-626
19. Sood AK, et al. Management of early-stage ovarian cancer. In: *Surgery for ovarian cancer. Principles and practice*. Ed. by R. Bristow, B. Karlan, D. Chi. New York, London, 2010
20. Suh-Burgmann E, et al. Long-term outcomes following conservative surgery for borderline tumor of the ovary: a large population-based study. *Gynecol Oncol* 2006; 103 (3): 841-847
21. Fauvet R, et al. Fertility after conservative treatment for borderline ovarian tumors: a French multicenter study. *Fertil Steril* 2005; 83: 284-290
22. Tropé CG, et al. Borderline ovarian tumours. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2012; 26 (3): 325-336
23. Morice P, et al. Conservative treatment in epithelial ovarian cancer results of a multicenter study of the GCCLCC (Groupe des Chirurgiens de Centre de Lutte Contre le Cancer) and SFOG (Société Française d'Oncologie Gynécologique). *Hum Reprod* 2005; 20: 1379-1385
24. Dexeus S, et al. Conservative management of epithelial ovarian cancer. *Eur J Gynaecol Oncol* 2005; 26: 473-478
25. Satoh T, et al. Outcomes of fertility-sparing surgery for stage I epithelial ovarian cancer: a proposal for patient selection. *J Clin Oncol* 2010; 28(10): 1727-1732
26. Brown J, et al. Patterns of metastasis in sex cord-stromal tumors of the ovary: can routine staging lymphadenectomy be omitted? *Gynecol Oncol* 2009; 113: 86-90
27. Segal R, et al. Clinical review of adult granulosa-cell tumors of the ovary. *Gynecol Oncol* 1995; 56: 338-334

#### 4.5. ХИРУРГИЯ ПРИ РЕЦИДИВИРАЩА БОЛЕСТ И ПАЛИАТИВНА ХИРУРГИЯ

Александър Юлианов

Ролята на циторедуктивната хирургия (ЦРХ) при рецидив на болестта (вторична циторедукция) понастоящем не е категорично дефинирана – липсват единство в индикациите за вторична циторедукция в различните центрове, както и данни от проспективни рандомизирани проучвания относно възможностите ѝ за удължаване на преживяемостта при рецидив.<sup>1,2</sup> В ход са три проспективни рандомизирани проучвания по този въпрос: DESKTOP III (NCT01166737), GOG 213 (NCT00565851) и SOCCeR (NTR3337).<sup>3</sup> Мета-анализ на 9 нерандомизирани проучвания, включващи 1 194 пациенти с рецидивираща болест, отговаряща на лечение с платина, установява значимо удължаване на общата преживяемост при пациенти с постигната пълна циторедукция.<sup>1</sup> Две от проучванията в този мета-анализ използват критерии за оптимална циторедукция (резидуална болест с размер < 1 cm и < 0.5 cm), които не отговарят на актуалната консенсусна дефиниция на Gynecologic Cancer InterGroup (GCIg) за оптимална/пълна циторедукция: липса на макроскопско резидуална болест.<sup>4</sup> В очакване на резултати от проспективни рандомизирани проучвания усилията са насочени и към идентифициране на субгрупи от пациенти, които понастоящем са кандидати за вторична циторедукция. Като потенциални кандидати за пълна вторична циторедукция с очаквано значимо удължаване на преживяемостта понастоящем се приемат пациенти с: пълна първична циторедукция,  $\geq 12$  месеца интервал без прогресия след последно приложение на платина-базирано лечение, липса на асцит, локализирано/ограничено разпространение на болестта и добър пърформанс статус (ECOG 0).<sup>4-6</sup> Налице е около 75% вероятност за постигане на пълна вторична циторедукция при селекция на пациентите по горните критерии.


По данни от мета-анализ на две проспективни рандомизирани проучвания вторична ЦРХ е индицирана след медикаментозно лечение и при пациенти, при които пълна циторедукция не е постигната при първа интервенция по субективни причини (недостатъчна хирургична квалификация на екипа). Пълна вторична циторедукция в тези случаи също резултира в значимо удължаване на преживяемостта.<sup>7</sup>

Пациенти с рецидив на болестта след пълна вторична циторедукция обичайно са кандидати за самостоятелно медикаментозно лечение. Липсват рандомизирани проучвания, изследващи потенциална полза от трета циторедуктивна интервенция. Системен обзор на резултатите от трета циторедуктивна интервенция идентифицира 8 публикации в англоезичната литература до 2012 г.<sup>8</sup> Субгрупов анализ на пациенти, включени в тези проучвания, установява достоверно удължаване на преживяемостта при пълна трета циторедукция. Трябва да се отбележи обаче, че тези интервенции са обременени със значително по-висок оперативен риск – усложнения и смъртност, достигащи съотв. до 31% и 5.8%.

При пациенти с рецидив/метастази, неподлежащи на пълна циторедуктивна интервенция, хирургия е индицирана само като *ultima ratio* за контрол на усложнения, свързани с прогресия на болестта: плеврален излив, чревна обструкция, фистули, кървене от гастроинтестинален тракт. Наличните литературни данни, свързани с палиативна хирургия при пациенти с рецидив/метастази, са от сравнително малки, предимно ретроспективни серии с ниска доказателствена стойност.<sup>9-16</sup> Обобщени, те сочат, че палиативните хирургични интервенции не са асоциирани с достоверно увеличаване на преживяемостта, освен в случаи, в които водят до подобрене на общото състояние до степен, позволяваща ефективна химиотерапия. В същото време палиативните операции се асоциират с постоперативни компликации и смъртност, които са по-високи от тези на плановите радикални интервенции.



В	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ При овариален карцином, рецидивиращ след <math>\geq 12</math> месеца от приключване на начална химиотерапия, с наличие на изолиран фокус (или ограничени фокуси) без асцит се препоръчва обсъждане на вторична циторедукция.</li> <li>■ При пациенти, при които не е постигната пълна циторедукция при първа интервенция поради субоптимална хирургична квалификация, се препоръчва вторична циторедуктивна хирургия от квалифициран екип.</li> </ul>
С	При пациенти с рецидивираща болест палиативните хирургични интервенции се препоръчват само в случаи, в които водят до подобрене на общото състояние до степен, позволяваща ефективна химиотерапия.

	Лечебната стратегия при пациенти с рецидивираща болест от овариален карцином трябва да се изготвя от мултидисциплинарен екип с подходяща квалификация.
---	--

## ЛИТЕРАТУРА

- Al Rawahi T, et al. Surgical cytoreduction for recurrent epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 2: CD008765
- Ledermann JA, et al. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013; 24 (Suppl. 6): vi24-vi32
- Van de Laar R, et al. Cytoreductive surgery followed by chemotherapy versus chemotherapy alone for recurrent platinum-sensitive epithelial ovarian cancer (SOCceR trial): a multicenter randomized controlled study. *BMC Cancer* 2014; 14: 22
- Stuart GC, et al. 2010 Gynecologic Cancer InterGroup (GCIg) consensus statement on clinical trials in ovarian cancer: report from the Fourth Ovarian Cancer Consensus Conference. *Int J Gynecol Cancer* 2011; 21: 750-755
- Harter P, et al. Prospective validation study of a predictive score for operability of recurrent ovarian cancer: the Multicenter Intergroup Study DESKTOP II. A project of the AGO Kommission OVAR, AGO Study Group, NOGGO, AGO-Austria, and MITO. *Int J Gynecol Cancer* 2011; 21(2): 289-295
- Gonzalez Martin A, et al. GEICO (Spanish Group for Investigation on Ovarian Cancer) treatment guidelines in ovarian cancer 2012. *Clin Transl Oncol* 2013; 15 (7): 509-525
- Tanjitgamol S, et al. Interval debulking surgery for advanced epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 4: CD006014
- Dogan NU, et al. Tertiary cytoreduction in the setting of recurrent ovarian cancer. *Oncol Lett* 2013; 6 (3): 642-647

9. Urbano-Ruiz A, et al. When to perform palliative surgery in the treatment of ovarian cancer: a brief review. *Eur J Gynaecol Oncol* 2013; 34: 532-534
10. Kucukmetin A, et al. Palliative surgery versus medical management for bowel obstruction in ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 7: CD007792
11. Goto T, et al. Outcomes of palliative bowel surgery for malignant bowel obstruction in patients with gynecological malignancy. *Oncol Lett* 2012; 4: 883-888
12. Perri T, et al. Bowel obstruction in recurrent gynecologic malignancies: Defining who will benefit from surgical intervention. *Eur J Surg Oncol* 2014; [in press] doi: 10.1016/j.eso.2013.10.025
13. Kolomainen DF, et al. Outcomes of surgical management of bowel obstruction in relapsed epithelial ovarian cancer (EOC). *Gynecol Oncol* 2012; 125: 31-36
14. Klar M, et al. Video-assisted thoracic surgery (VATS) evaluation of intrathoracic disease in patients with FIGO III and IV stage ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2012; 126: 397-402
15. Whitworth JM, et al. Outcomes of patients with gynecologic malignancies undergoing video-assisted thoracoscopic surgery (VATS) and pleurodesis for malignant pleural effusion. *Gynecol Oncol* 2012; 125: 646-648

## 5 Системна лекарствена терапия

### 5.1. НЕОАДЮВАНТНА ХИМИОТЕРАПИЯ

*Красимир Койнов, Галина Куртева*


При пациенти с авансирал овариален карцином (ОК) се препоръчва провеждане на начална циторедуктивна хирургия, последвана от адювантна платин-базирана химиотерапия.<sup>1-5</sup> Цел на оперативната интервенция е хистологична верификация, определяне на стадия и постигане на пълна циторедукция на макроскопски видимата болест, което е свързано със значително подобрене на обща преживяемост (ОП) и преживяемост без прогресия (ПБП).<sup>5-7</sup> Въпреки че циторедуктивната хирургия е стандартно терапевтично поведение, тези доказателства се основават на ретроспективни данни и не спадат към препоръки от първа категория.<sup>8</sup> Друг алтернативен терапевтичен подход при авансирал ОК е провеждане на неoadювантна химиотерапия (НХТ) с последваща оперативна интервенция. Терапевтичната полза от прилагане на този начин на лечение остава все още противоречива.<sup>6, 8-12</sup> Това лечебно поведение е подходящо при пациенти с голям туморен обем в стадий III и IV, които не са кандидати за оперативно лечение, като преценката трябва да се извършва от онкогинеколог.<sup>7, 13-17</sup> Преди започване на НХТ е необходимо хистологично потвърждаване на болестта.

Рандомизирано фаза III клинично проучване, спонсорирано от EORTC-GCG и NCIC-CTG, оценява НХТ с последваща циторедукция спрямо начална циторедукция с последваща химиотерапия при пациенти с напреднал стадий III и IV ОК, първичен перитонеален карцином

и карцином на Фалопиева тръба<sup>7</sup>; резултатите показват, че три цикъла на платин-базирана НХТ с последваща циторедукция не е по-слабо ефективна спрямо начална циторедукция с последваща химиотерапия; средната ОП е сравнима между двете групи болни – 29 спрямо 30 месеца, но наблюдаваната оперативна морбидност е по-ниска в неoadювантното рамо. След публикуването на тези резултати НХТ се възприема като подходящ терапевтичен подход, особено при пациенти с начално увредено общо състояние, ниски нива на серумния албумин и значителна дисеминация на болестта. Наскоро публикувани резултати от второ фаза III клинично проучване (CHORUS) потвърди ефективността на НХТ при 550 жени с авансирал ОК чрез постигане на по-висока оптимална туморна редукция, по-ниска ранна смъртност и сравнима преживяемост.<sup>18</sup> Необходимо е натрупването на още научни данни, преди да се препоръчва рутинно НХТ при пациенти с потенциално резектабилен ОК. Следователно на този етап лечение за избор е начална циторедуктивна оперативна интервенция с последваща химиотерапия. Авторите на проведените проучвания считат, че началната циторедукция трябва да остане лечебен стандарт за пациенти до стадий IIIВ, докато неoadювантната химиотерапия с последваща циторедукция е възможен избор за пациенти в стадий IIIС и IV.<sup>7, 18</sup>

Схемите на лечение, които се прилагат при НХТ, се припокриват с тези за адювантна и първа линия химиотерапия. Стандартната НХТ включва комбинация от *paclitaxel* 175 mg/m<sup>2</sup> и *carboplatin* AUC 6-5, приложени интравенозно през 3 седмици.<sup>19-21</sup> Това е стандартно лечение повече от петнадесет години. Добавяне на трети агент, както е в проучване ICON-5/GOG182, не доказва подобрене по отношение на ОП и време до прогресия.<sup>22</sup> Комбинацията *cisplatin/paclitaxel* е с еднаква ефективност, но е по-токсична и по-трудно поносима. При болни с алергична реакция към режима или с непоносимост към *paclitaxel* би могло да се провежда лечение по схема *docetaxel/carboplatin* или пегилиран липозомален *doxorubicin* (PLD)/*carboplatin*; изборът им е базиран на две рандомизирани клинични проучвания, показали еднаква ефективност.<sup>23, 24</sup>

<b>A</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Неoadювантна химиотерапия с последваща циторедукция се препоръчва при пациенти с напреднала болест в стадии IIIС и IV.</li> <li>■ Като стандарт за неoadювантна химиотерапия се препоръчва комбинация от <i>paclitaxel</i> и <i>carboplatin</i>, приложени интравенозно през три седмици.</li> </ul>
<b>B</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ При алергична реакция към стандартна химиотерапия или непоносимост към <i>paclitaxel</i> се препоръчва режим <i>docetaxel/carboplatin</i> или <i>PLD/carboplatin</i>.</li> <li>■ При избрани пациенти се препоръчва обсъждане на интензифицирани дозовопълтни режими: <i>carboplatin</i> в комбинация със седмичен <i>paclitaxel</i>.</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Провеждане на неoadювантна химиотерапия с последваща циторедуктивна хирургия трябва да се обсъжда и назначава от мултидисциплинарен екип.</li> <li>■ Преди започване на неoadювантна химиотерапия задължително се извършва хистологична верификация на болестта.</li> <li>■ Пациентът трябва да бъде информиран за възможните терапевтични подходи и да даде своето съгласие за провеждане на неoadювантна химиотерапия.</li> <li>■ За неoadювантна химиотерапия трябва да се прилагат най-ефективните схеми на лечение, показани за адювантна и първа линия химиотерапия.</li> </ul>
---	--

## ЛИТЕРАТУРА

1. du Bois A, et al. 2004 consensus statements on the management of ovarian cancer: final document of the 3rd International Gynecologic Cancer Intergroup Ovarian Cancer Consensus Conference (GCIГ OCCC 2004). *Ann Oncol* 2005; 16 (Suppl. 8): viii7-viii12
2. Fader AN, Rose PG. Role of surgery in ovarian carcinoma. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2873-2883
3. Bristow RE, et al. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1248-1259
4. Eisenhauer EL, et al. The addition of extensive upper abdominal surgery to achieve optimal cytoreduction improves survival in patients with stages IIIС-IV epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2006; 103: 1083-1090
5. du Bois A, et al. Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials: by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO). *Cancer* 2009; 115: 1234-1244

6. van der Burg ME, et al. The effect of debulking surgery after induction chemotherapy on the prognosis in advanced epithelial ovarian cancer. Gynecological Cancer Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *N Engl J Med* 1995; 332: 629-634
7. Vergote I, et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. *N Engl J Med* 2010; 363: 943-953
8. Schorge JO, et al. Cytoreductive surgery for advanced ovarian cancer: quo vadis? *Oncology* (Williston Park) 2011; 25: 928-934
9. Vergote I, et al. Neoadjuvant chemotherapy is the better treatment option in some patients with stage IIIC to IV ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29: 4076-4078
10. Rose PG, et al. Secondary surgical cytoreduction for advanced ovarian carcinoma. *N Engl J Med* 2004; 351: 2489-2497
11. Colombo PE, et al. Aggressive surgical strategies in advanced ovarian cancer: a monocentric study of 203 stage IIIC and IV patients. *Eur J Surg Oncol* 2009; 35: 135-143
12. Rauh-Hain JA, et al. Primary debulking surgery versus neoadjuvant chemotherapy in stage IV ovarian cancer. *Ann Surg Oncol* 2012; 19: 959-965
13. Steed H, et al. A retrospective analysis of neoadjuvant platinum-based chemotherapy versus up-front surgery in advanced ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2006; 16 Suppl. 1: 47-53
14. Tangjitgamol S, et al. Interval debulking surgery for advanced epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; CD006014
15. Tiersten AD, et al. Phase II evaluation of neoadjuvant chemotherapy and debulking followed by intraperitoneal chemotherapy in women with stage III and IV epithelial ovarian, fallopian tube or primary peritoneal cancer: Southwest Oncology Group Study S0009. *Gynecol Oncol* 2009; 112: 444-449
16. Vandenput I, et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by interval debulking surgery in patients with serous endometrial cancer with transperitoneal spread (stage IV): a new preferred treatment? *Br J Cancer* 2009; 101: 244-249
17. Chi DS, et al. An analysis of patients with bulky advanced stage ovarian, tubal, and peritoneal carcinoma treated with primary debulking surgery (PDS) during an identical time period as the randomized EORTC-NCIC trial of PDS vs neoadjuvant chemotherapy (NACT). *Gynecol Oncol* 2012; 124: 10-14
18. Sean Kehoe, et al. Chemotherapy or upfront surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer: Results from the MRC CHORUS trial. *J Clin Oncol* 2013; 31 (Suppl; Abstr. 5500)
19. Vergote I, et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. *N Engl J Med* 2010; 363: 943-953
20. du Bois A, et al. Cisplatin/paclitaxel vs carboplatin/paclitaxel in ovarian cancer: update of an AGO trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999; 18: 356a (Abstr. 1374)
21. Neijt JP, et al. Exploratory phase III study of paclitaxel and cisplatin versus paclitaxel and carboplatin in advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3084-3092
22. Ozols RF, et al. Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3194-3200
23. Bookman MA, et al. Evaluation of new platinum-based treatment regimens in advanced-stage ovarian cancer: a phase III trial of the Gynecologic Cancer Intergroup. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1419-1425
24. Pignata S, et al. Carboplatin plus paclitaxel versus carboplatin plus pegylated liposomal doxorubicin as first-line treatment for patients with ovarian cancer: the MITO-2 randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2011; 29: 3628-3635

## 5.2. АДЮВАНТНА ИНТРАВЕНОЗНА ХИМИО- И ТАРГЕТНА ТЕРАПИЯ

Красимир Койнов, Димитър Калев

Адювантната лекарствена терапия се дефинира като допълнително лечение след хирургия, предназначено за намаляване на риска от рецидив на болестта или за лечение на резидуална (макро- или микроскопска) основна болест след хирургична циторедукция.

**Адювантна химиотерапия в ранен стадий (FIGO стадий IA-IC).** Наскоро публикуван Cochrane мета-анализ, включващ пет големи проспективни клинични проучвания, показва, че адювантна химиотерапия (АХТ) подобрява лечебните резултати спрямо наблюдение при пациенти с ранен овариален карцином (ОК)<sup>1</sup>: болни, които получават платина-базирана АХТ, имат по-добра обща преживяемост (ОП) (HR 0.71; 95% CI 0.53-0.93) и преживяемост без прогресия (ПБП) (HR 0.67; 95% CI 0.53-0.84) в сравнение с пациенти без химиотерапия. Дългогодишното проследяване в проучване ICON1 потвърждава ползата от АХТ, особено при пациенти с по-висок риск от рецидив (стадии IA/B и G2/3, всеки тумор с G3, светлоклетъчна хистология).<sup>2</sup> Следователно АХТ трябва да се предлага не само на пациенти със субоптимално стадиране, но и на оптимално стадиранни пациенти с по-висок риск от рецидив. Само наблюдение се препоръчва за пациенти в стадии IA и IB, G1, тъй като преживяемостта само с хирургично лечение при тях е над 90%.<sup>1,3</sup> Ако се обсъжда само наблюдение в стадии IA и IB, G2, се препоръчва провеждане на хирургична стадираща процедура. Оптималната продължителност на лечение остава противоречива; налице е само едно рандомизирано клинично проучване (GOG157), което показва, че 6 цикъла *carboplatin* и *paclitaxel* не са свързани с по-дълга ПБП и ОП, а със значително по-висока токсичност спрямо

3 цикъла.<sup>4</sup> Липсват данни, демонстриращи, че добавянето на *paclitaxel* към *carboplatin* увеличава ефективността на терапията. Също така няма доказателства, че комбинираната химиотерапия е по-ефективна в стадий IC. Следователно за пациенти с междинен и висок риск в стадий I е препоръчителна монокимиотерапия с *carboplatin*.

**Адювантна химиотерапия във FIGO стадии II-IV.** При разпространение на болестта извън яйчниците рискът от рецидив е значителен, поради което АХТ се препоръчва задължително при всички пациенти в стадии II-IV след проведено хирургично лечение.<sup>5</sup> На практика тези пациенти получават първа линия на лечение.

**Стандартна адювантна химиотерапия.** Включва комбинация от *paclitaxel* – 175 mg/m<sup>2</sup> и *carboplatin* AUC 6-5, прилагани интравенозно през интервали от 3 седмици.<sup>6</sup> Това лечение продължава да бъде стандарт повече от 15 години, тъй като клиничните проучвания, добавящи трети медикамент (GCIG-ICON-5/GOG182), не показват подобрение на ПБП и ОП.<sup>7</sup> Интравенозни комбинации на *docetaxel* и *carboplatin*<sup>8</sup> или *paclitaxel* и *cisplatin* са възможност за алтернативни схеми на лечение. Комбинацията на *cisplatin* и *paclitaxel* е еднакво ефективна, но по-токсична и по-неудобна за приложение. За пациенти с непоносимост към *paclitaxel* или с висок риск от развитие на невропатия (захарен диабет) идват в съображение комбинации *docetaxel* и *carboplatin* или пегилиран липозомален *doxorubicin* (PLD) и *carboplatin*; изборът им е въз основа на резултати от две рандомизирани клинични проучвания, показали сравнима ефективност.<sup>9,10</sup> Обикновено се прилагат 6 цикъла, тъй като не съществуват доказателства, че с повече се постига по-добър лечебен резултат. Ръководството на NCCN препоръчва 6 до 8 цикъла за пациенти с напреднала болест (стадий II-IV) и 3 до 6 цикъла – за по-ранен стадий.

Алтернативни начини за приложение на комбинацията *paclitaxel/platinum* включват интраперитонеално въвеждане и дозовопълтен режим.

**Интраперитонеална химиотерапия.** Подходът притежава солидна фармакокинетична основа и се състои в прилагане на част от химиотерапията, обикновено платиновия агент, директно в перитонеалната кухина чрез катетър. Резултати от рандомизирано клинично проучване, проведено от GOG (GOG-172), демонстрират подобрени ПБП и ОП за режим, включващ интраперитонеален *cisplatin* на ден 2, интравенозен *paclitaxel* на ден 1 и интраперитонеален *paclitaxel* на ден 8<sup>11</sup>; при стадий III се отчита удължаване на ОП с 16 месеца в сравнение със стандартна интравенозна химиотерапия (65.6 срещу 49.7 месеца,  $p = 0.03$ ). Допълнителен мета-анализ от пет клинични проучвания потвърждава ползата от интраперитонеална химиотерапия по отношение на ОП.<sup>12</sup> Пациенти в стадий II могат също да бъдат третирани с интраперитонеална химиотерапия, въпреки че липсват данни от рандомизирани клинични проучвания. В крайна сметка интраперитонеален режим на химиотерапия се препоръчва за пациенти в стадий III с оптимална циторедукция (остагъчна болест < 1 cm).<sup>11,13</sup> Този вид лечение обаче не се възприема като стандарт в повечето страни поради по-висока токсичност и трудности в пълното му провеждане. Липсата на контролно рамо със стандартна интравенозна химиотерапия допълнително поражда скептицизъм у повечето автори, които все още считат интраперитонеалната терапия за експериментален метод, препоръчван само в сферата на рандомизирани клинични изпитвания.

**Дозовопълтна химиотерапия.** Целта ѝ е да подобри ефективността на *paclitaxel*. Японско проучване (NOVEL-JGOG 3062) сравнява триседмично приложение на *paclitaxel* и *carboplatin* спрямо същата доза на триседмичен *carboplatin* (AUC 6) и *paclitaxel*, при-

лаган седмично в доза 80 mg/m<sup>2</sup>; резултатите показват сигнификантно удължаване на ПБП (28 срещу 17 месеца,  $p = 0.0015$ ) и на тригодишна ОП (72% срещу 65%,  $p = 0.03$ )<sup>14</sup>; след пет години ОП е 58.6% срещу 51% ( $p = 0.044$ )<sup>15</sup>. Дозовопълтната химиотерапия е по-токсична и 36% от пациентите прекъсват преждевременно лечението поради странични явления, предимно миелотоксичност. Резултатите от това проучване могат да променят клиничната практика, но е необходимо потвърждаването им и при пациенти от Кавказката раса. В тази насока се провеждат две проучвания (GOG 262 и ICON8), а трето приключи наскоро (MITO7). Бъдещи изпитвания ще сравняват също така ефективността на седмичен *paclitaxel* по отношение на ОП спрямо интраперитонеална химиотерапия. Следователно дозовопълтната химиотерапия с *paclitaxel* понастоящем трябва да се счита за евентуална възможност на терапевтично поведение, но не и като стандарт в лечението.

**Антиангиогенезна терапия.** Общо осем рандомизирани фаза III клинични проучвания демонстрират сигнификантно удължаване на ПБП след добавяне на пет различни антиангиогенезни медикамента към стандартна химиотерапия при различни видове пациенти с ОК. Засега единствен регистриран таргетен препарат е *bevacizumab*. Две големи рандомизирани клинични проучвания (GOG-218 и ICON-7) изследват добавяне на *bevacizumab* към комбинация *paclitaxel/carboplatin* като първа линия химиотерапия<sup>16,17</sup>; пациентите в експерименталното рамо получават *bevacizumab* през 3 седмици по време на химиотерапия и след това – като поддържащо лечение в същата дозировка; в проучване GOG-218 е включено второ експериментално рамо с *bevacizumab* и химиотерапия, последвано от поддържащо лечение с плацебо. Между двете проучвания има значителни различия по отношение на доза (7.5 mg/kg в ICON-7 спрямо 15 mg/kg в GOG-218), продължителност на лечение (12 месеца в ICON-7 спрямо 15 месеца в GOG-



218) и характеристика на пациентите (в GOG-218 са включени само стадии III и IV и пациенти с макроскопска резидуална болест след хирургия, докато в ICON-7 са включени и пациенти с високорисков ранен стадий и с по-напреднал стадий, но без макроскопска резидуална болест след хирургия). Главна цел е ПБП и тя е изпълнена и в двете проучвания (14.1 срещу 10.3 месеца,  $p < 0.001$ ). В ICON-7 анализът показва по-голяма полза за популацията с висок риск, включваща пациенти в стадии III и IV и с резидуална болест  $> 1$  cm; междинен анализ показва удължаване на ОП в тази група. В GOG-218 липсва разлика в ОП, а резултатите от ICON-7 все още се очакват. *Bevacizumab* е регистриран от ЕМА в доза 15 mg/kg в комбинация с *paclitaxel* и *carboplatin* и за самостоятелно приложение до 15 месеца или до прогресия. В САЩ *bevacizumab* не е регистриран при пациенти с ОК, а в Европа не се прилага системно. Някои автори ограничават приложението му за подгрупа с по-висок риск, както е дефинирана в проучване ICON-7; други очакват окончателните резултати за ОП от ICON-7, а трети прилагат *bevacizumab* в съответната регистрирана доза и индикация или го използват при рецидивирал ОК в комбинация с *carboplatin* и *gemcitabine*. В крайна сметка добавянето на *bevacizumab* се препоръчва при напреднал ОК с лоши прогностични фактори, като стадий IV или субоптимална циторедукция, както е дефинирана в проучване ICON-7. *Bevacizumab* трябва да се прилага с комбинацията *paclitaxel* и *carboplatin*, след което самостоятелното му приложение може да продължи до 15 месеца.

**Нови таргетни агенти.** През 2013 г. бяха съобщени първите резултати от проучването AGO-OVAR-16 с приложение на *razoranib* като поддържащо лечение при пациенти, провели успешно оперативно лечение и химиотерапия. Анализът на резултатите показва удължаване на ПБП средно с 5.6 месеца в сравнение с плацебо (17.9 срещу 12.3 месеца).<sup>18</sup> Последващият междинен анализ на данните обаче не потвърди отношението полза/риск

(HR 1.076,  $p = 0.4985$ ; 95% CI: 0.868; 1.333). В голям брой клинични проучвания са включени и други ангиогенезни инхибитори, като *cediranib* (ICON 6), *sorafenib*, *nintedanib* (BIBF1120), *trebananib* (angiopoetin-Tie2 –инхибитор) (AMG 386) и *aflibercept* (VEGF-Trap).

Пациенти с *BRCA*-мутации са носители на хомоложни рекомбинантни дефекти в ДНК-репарацията и са рискови за развитие на ОК (10-40% риск през целия живот). PАРP-инхибиторите генерират специфични ДНК-лезии, изискващи за своята репарация функциониращи *BRCA1* и *BRCA2*, които при пациенти с *BRCA*-обусловена болест липсват в туморните клетки. Резултатите от фаза II проучване с PАРP-инхибитор *olaparib* показват ниска токсичност и обещаващи радиологични и серологични ремисии при пациенти с ОК, носители на *BRCA1*- и *BRCA2*-мутации.<sup>19</sup> Друго рандомизирано фаза II клинично проучване с поддържащ *olaparib* демонстрира удължаване на ПБП с почти 4 месеца (8.4 срещу 4.8 месеца,  $p < 0.001$ ) при пациенти с платина-чувствителен рецидивирал високостепенен серозен ОК със или без *BRCA1*- или *BRCA2*-мутации.<sup>20</sup> На ASCO 2014 са съобщени резултати от фаза II рандомизирано клинично проучване, сравняващо ефективността на комбинацията *olaparib* и *cediranib* спрямо само *olaparib* при 90 болни с рецидивирал платина-чувствителен ОК<sup>21</sup>; средната ПБП е 9.0 месеца за *olaparib* и 17.7 месеца за *cediranib* и *olaparib* (HR 2.9, 95% CI 1.5-5.6,  $p = 0.001$ ), а честотата на обективен отговор е съотв. 56% срещу 84% ( $p = 0.008$ ). Получените добри резултати налагат по-нататъшни проучвания на тази обещаваща комбинация от таргетни агенти. В процес на провеждане са клинични проучвания с други PАРP-инхибитори като *rucaparib* и *niraparib*.

Съществуват предклинични доказателства, че EGFR и HER2 са потенциални таргети при ОК, но получените резултатите от проучвания с *erlotinib*, *gefitinib* (EGFR-инхиби-

тори), *trastuzumab* (таргетиращ HER2) и *pertuzumab* (HER2-димеризационен инхибитор) засега са негативни. Други сигнални молекули, обект на клинични проучвания, са PI3K/AKT, IGFR, Src, Wee-1-киназа и фолатен рецептор (експресиран в > 90% от ОК). Резултати от фаза II клинично проучване с MEK-инхибитор *selumetinib* показват обещаващи факти при пациенти с рецидивирал нискостепенен серозен ОК (обективен отговор – 15.4%, стационаране – 65% и средна ПБП – 11 месеца).<sup>22</sup>

**Поддържаща адювантна терапия.** Този вид лечение при пациенти, постигнали пълна клинична ремисия след 6 до 8 цикъла химиотерапия, е възможност, основана на резултати от проучване GOG 178<sup>23</sup>; пациентите са рандомизирани за три- спрямо дванадесетмесечно приложение на *paclitaxel* (135-175 mg/m<sup>2</sup> всеки 4 седмици за 12 цикъла) след начална химиотерапия; резултатите предполагат удължена ПБП за пациенти, получавали дванадесетмесечно лечение с *paclitaxel*, но при наличие на наблюдавана токсичност. Друго клинично проучване не отчита полза от прилагане на поддържащ *paclitaxel*.<sup>24</sup> Следователно поддържащо лечение след постигане на пълна клинична ремисия при ОК не може да се препоръчва като рутинно терапевтично поведение.

### Режими за адювантна химиотерапия при стадии II-IV:

- *paclitaxel* – 175 mg/m<sup>2</sup> I.V. за 3 часа + *carboplatin* AUC 5-7.5 I.V. за 1 час в ден 1, през интервали от 3 седмици, общо 6 цикъла;

- *docetaxel* – 60-75 mg/m<sup>2</sup> I.V. за 1 час + *carboplatin* AUC 5-6 I.V. за 1 час в ден 1, през интервали от 3 седмици, общо 6 цикъла;

- *paclitaxel* – 135 mg/m<sup>2</sup> I.V. за 3 или 24 часа в ден 1 + *cisplatin* – 75-100 mg/m<sup>2</sup> I.P. в ден 2

+ *paclitaxel* – 60 mg/m<sup>2</sup> I.P. в ден 8, през интервали от 3 седмици, общо 6 цикъла;

- високоплътен *paclitaxel* – 80 mg/m<sup>2</sup> I.V. за 1 час в дни 1, 8 и 15 + *carboplatin* AUC 6 I.V. за 1 час в ден 1, през интервали от 3 седмици, общо 6 цикъла;

- *bevacizumab*-съдържащ режим по ICON-7 и GOG-218: *paclitaxel* – 175 mg/m<sup>2</sup> I.V. за 3 часа, *carboplatin* AUC 6 I.V. за 1 час + *bevacizumab* – 7.5 mg/kg I.V. за 30-90 минути в ден 1, през интервали от 3 седмици, общо 5-6 цикъла, като *bevacizumab* продължава до общо 12 допълнителни курса или *paclitaxel* – 175 mg/m<sup>2</sup> I.V. за 3 часа + *carboplatin* AUC 6 I.V. за 1 час в ден 1, през интервали от 3 седмици, общо 6 цикъла, като от ден 1 на курс 2 + *bevacizumab* – 15 mg/kg I.V. за 30-90 минути, през интервали от 3 седмици до 22 цикъла.

**Профили на токсичност.** Комбинацията *docetaxel/carboplatin* е свързана с повишен риск от развитие на неутропения; интравенозната схема *paclitaxel/carboplatin* – съответно от сензорна периферна невропатия, а дозовоплътният *paclitaxel* – от анемия.<sup>9, 10, 14</sup> Интраперитонеалният режим *paclitaxel/cisplatin* е свързан с развитие на левкопения, инфекции, умора, бъбречна токсичност, абдоминален дискомфорт и невротоксичност.<sup>25</sup> В началните проучвания едва 42% от пациентите са успели да завършат шест цикъла на интраперитонеална химиотерапия поради изразена токсичност. В ход са клинични проучвания на GOG, изследващи по-ниски или разделени интраперитонеални дози на *cisplatin* с цел намаляване на токсичността.

**Овариален карцином с нисък малигнен потенциал (НМП).** Дефинира се като първична епителна овариална лезия с цитологична характеристика, предполагаща малигненост, но без ясно изразена инвазия, с клинично бавен ход и добра прогноза.<sup>26</sup>

Петгодишната преживяемост е над 80%, по-често се диагностицира при млади жени и обикновено се открива в стадий I. Визуално изглежда като перитонеална карциномато-за, но микроскопското изследване не открива наличие на инвазия в туморните лезии. Лечението на ОК с НМП се определя от хистологична и клинична характеристика, възраст и стадий. При липса на инвазивни импланти по перитонеална повърхност се препоръчва наблюдение, тъй като не е доказана полза от провеждане на следопера-тивна химиотерапия. Установяване на инвазивни импланти се приема за фактор, влошаващ прогнозата, поради което може да се препоръча провеждане на рутинно при-лаганата АХТ.

**Редки хистологични варианти.** В тази категория се включват малигнени гермина-тивноклетъчни тумори, малигнени стромални тумори и карциносарком. Съставяват около 5% от всички овариални тумори и се различават от епителния вариант по своята биология и различно терапевтично поведение.

**Малигнени герминативноклетъчни тумори.** Включват дисгермином, незрял тератом, ембрионален карцином и ендодермален синусов тумор; диагностицират се най-често при млади жени, обикновено в стадий I и имат много добра прогноза – след проведено адекватно лечение петгодишната преживяемост е > 85%.<sup>27</sup> След проведено оперативно лечение се препоръчва наблюдение при пациенти с дисгермином в стадий I или незрял тератом в стадий I, G1. Химиотерапия се прилага при пациенти с герминативноклетъчни тумори в стадии II-IV. Следоперативна химиотерапия в обем 3 до 4 цикъла по схема *bleomycin/etoposide/platinum* (BEP) се препоръчва при пациенти с ембрионален или ендодермален синусов тумор, дисгермином в стадии III-V или незрял тератом в стадий I, G2-3, или в стадии II-IV.<sup>28</sup> Не се позволяват редукции на дозата или отлагания

на лечението, дори в случаи на неутропения. При образни данни за резидуален тумор (след операция и химиотерапия), но с нормални стойности на алфа-фетопротейн (AFP) и бета-човешки хорион-гонадотропин (B-HCG) се препоръчва хирургична резекция или наблюдение. След хирургична резекция поведението се определя от установената находка – резидуален тумор, бенигнен тератом или некротична тъкан: при пациенти с персистиращи високи нива на туморни маркери след първа линия химиотерапия се препоръчва химиотерапия с режим *paclitaxel/ifosfamide/cisplatin* (TIP) или спасителна високодозова химиотерапия с подкрепяща инфузия на стволови клетки.

**Малигнени стромални тумори от половата връв.** Включват гранулозозоклетъчни тумори, гранулозотекални тумори и *Sertoli-Leydig*-клетъчни тумори; обикновено са с добра прогноза и се диагностицират в ранен стадий.<sup>29</sup> Важно е да се определи дали стромалният тумор е бенигнен, или малигнен. При пациенти в стадий I и с нисък риск се препоръчва наблюдение, а при висок риск (руптура на тумора, стадий IC, нискодиференциран тумор, размер > 10-15 cm) – наблюдение или платина-базирана химиотерапия.<sup>30</sup> При пациенти в стадии II-IV се препоръчва лъчелечение за ограничена болест или платина-базирана химиотерапия (предпочитат се BEP или *paclitaxel/carboplatin*).

**Карциносарком (малигнен смесен Müller-ов тумор).** Той е рядка болест с лоша прогноза. Повечето патолози приемат, че карциносаркомът е вариант на високорисков нискодиференциран епителен ОК (метапластичен карцином). Пациентите не са кандидати за операция, съхраняваща фертилитета. Препоръчва се оптимална оперативна интервенция, след която всички пациенти (стадии I-IV) трябва да получат следоперативна химиотерапия. Схемите на лечение са същите, както при епителен ОК.


**А**

- При пациенти в стадии IA/B G1 след проведено оптимално хирургично лечение се препоръчва наблюдение.
- Адювантна химиотерапия се препоръчва при пациенти в стадий I със субоптимално стадиране и при оптимално стадираните пациенти с по-висок риск от рецидив (стадии I A/B G2/3, всеки тумор с G3, светлоклетъчна хистология).
- При всички пациенти в стадии II-IV след проведена хирургия се препоръчва химиотерапия, включваща комбинация от *paclitaxel* и *carboplatin*, прилагана интравенозно през интервали от 3 седмици.
- За пациенти в стадии II-IV след проведена хирургия при противопоказания за стандартна химиотерапия се препоръчват алтернативни схеми на лечение: *docetaxel/carboplatin*, *paclitaxel/cisplatin* или *PLD/carboplatin*.

**В**

- Интравенозен/интраперитонеален режим на химиотерапия се препоръчва за пациенти в стадий III с оптимална циторедукция.
- Дозовопълтна химиотерапия с *paclitaxel* се препоръчва като алтернатива на стандартно лечение.
- Добавяне на *bevacizumab* към стандартна химиотерапия се препоръчва при напреднал овариален карцином с лоши прогностични фактори (стадий IV или субоптимална циторедукция).
- За пациенти в стадий I с междинен и висок риск се препоръчва монохимиотерапия с *carboplatin*.
- След постигане на пълна клинична ремисия при овариален карцином не се препоръчва поддържащо лечение като рутинно терапевтично поведение.
- След оперативно лечение при пациенти с дисгермином в стадий I или незрял тератом в стадий I, G1 се препоръчва само наблюдение.
- При малигнени герминативноклетъчни или тумори на половата връв-стромални в стадии II-IV се препоръчва адювантна интравенозна химиотерапия с 3-4 цикъла по режим *bleomycin/etoposide/cisplatin* (BEP).
- При герминативноклетъчни тумори с персистиране на високи нива на туморни маркери (AFP и  $\beta$ -HCG) след първа линия химиотерапия се препоръчва химиотерапия с режим *paclitaxel/ifosfamide/cisplatin* или високодозова химиотерапия с автоложна трансплантация на хемопоеични стволови клетки.
- При герминативноклетъчни тумори с образнодиагностични данни за резидуален тумор (след операция и химиотерапия), но с нормални стойности на AFP и  $\beta$ -HCG, не се препоръчва провеждане на химиотерапия, а се обсъждат други лечебни методи или наблюдение.

<b>В</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ При пациенти с тумори на половата връв-стромални в стадий I и с нисък риск се препоръчва наблюдение, а при висок риск (руптура на тумор, стадий IC, нискодиференциран тумор, размер &gt; 10-15 cm) – платина-базирана химиотерапия или наблюдение; при пациенти в стадий II-IV се препоръчва лъчелечение за ограничена болест или платина-базирана химиотерапия (ВЕР или <i>paclitaxel/carboplatin</i>).</li> <li>■ При овариални карциносаркоми във всеки стадий се препоръчва адювантна интравенозна химиотерапия както при епителни тумори.</li> </ul>
<b>С</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ При овариален тумор с гранична малигненост и наличие на инвазивни перитонеални импланти се препоръчва следоперативна химиотерапия, а при липса – само наблюдение.</li> <li>■ При малигнени герминативноклетъчни тумори с пълна ремисия след химиотерапия се препоръчва двегодишно мониториране (през 2-4 месеца) на серумните туморни маркери AFP и <math>\beta</math>-HCG.</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ <i>Изборът на адювантна интравенозна лекарствена терапия е индивидуален и е комплексно обусловен от стадий, хистологичен тип и степен на диференциация (G), възраст, коморбидност и поносимост.</i></li> <li>■ <i>Целите на системната терапия трябва да бъдат дискутирани с пациентите преди започване на лечение. Те трябва да бъдат информирани за различните възможни варианти на лечение: интравенозна химиотерапия, комбинирана интраперитонеална и интравенозна химиотерапия или клинично проучване, за да вземат решение за своето лечение.</i></li> </ul>
---	---

## ЛИТЕРАТУРА

1. Winter-Roach BA, Kitchener HC, Dickinson HO. Adjuvant (post-surgery) chemotherapy for early stage epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; CD004706
2. Swart AC, on behalf of ICON Collaborators. Long-term follow-up of women enrolled in a randomized trial of adjuvant chemotherapy for early stage ovarian cancer (ICON1). *J Clin Oncol* (Meeting Abstracts) 2007; 25(18 suppl): Abstr 5509
3. Young RC, Walton LA, Ellenberg SS, et al. Adjuvant therapy in stage I and stage II epithelial ovarian cancer. Results of two prospective randomized trials. *N Engl J Med* 1990; 322: 1021-142
4. Chan JK, 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

5. Cristea M, et al. Practical considerations in ovarian cancer chemotherapy. *Ther Adv Med Oncol* 2010; 2: 175-187
6. Neijt JP, et al. Exploratory phase III study of paclitaxel and cisplatin versus paclitaxel and carboplatin in advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3084-3092
7. Bookman MA, et al. Evaluation of new platinum-based treatment regimens in advanced-stage ovarian cancer: a phase III trial of the Gynecologic Cancer Intergroup. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1419-1425
8. Vasey PA, 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
9. Pignata S, et al. Carboplatin plus paclitaxel versus carboplatin plus pegylated liposomal doxorubicin as first-line treatment for patients with ovarian cancer: the MITO-2 randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2011; 29: 3628-3635
10. Vasey PA, 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
11. Armstrong DK, et al. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2006; 354: 34-43
12. Hess LM, et al. A meta-analysis of the efficacy of intraperitoneal cisplatin for the front-line treatment of ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2007; 17: 561-570
13. Marth C, et al. Results of the 2006 Innsbruck International Consensus Conference on intraperitoneal chemotherapy in patients with ovarian cancer. *Cancer* 2007; 109: 645-649
14. Katsumata N, 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
15. Katsumata N, et al. Long-term follow-up of a randomized trial comparing conventional paclitaxel and carboplatin with dose-dense weekly paclitaxel and carboplatin in women with advanced epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer: JGOG 3016 trial. *J Clin Oncol* 2012; 30 (Suppl.): Abstr 5003
16. Burger RA, et al. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med* 2011; 365: 2473-2483
17. Perren TJ, et al. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2011; 365: 2484-2496
18. du Bois A. A Phase III study to evaluate the efficacy and safety of pazopanib monotherapy versus placebo in women who have not progressed after first line chemotherapy for epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer. *2013 Annual Meeting of ASCO*. Abstract LBA5503
19. Audeh MW, et al. Oral poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and recurrent ovarian cancer: a proof-of-concept trial. *Lancet* 2010; 376 (9737): 245-251
20. Ledermann J, et al. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *N Engl J Med* 2012; 366: 1382-1392
21. Liu J, et al. A randomized phase 2 trial comparing efficacy of the combination of the PARP inhibitor olaparib and the antiangiogenic cediranib against olaparib alone in recurrent platinum-sensitive ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2014; 32: 5S (Suppl; Abstr LBA5500)
22. Farley J, et al. Selumetinib in women with recurrent low-grade serous carcinoma of the ovary or peritoneum: an open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2013; 14: 134-140
23. Markman M, 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
24. Pecorelli S, et al. Phase III trial of observation versus six courses of paclitaxel in patients with advanced epithelial ovarian cancer in complete response after six courses of paclitaxel/platinum-based chemotherapy: final results of the After-6 protocol 1. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4642-4648
25. Wenzel LB, et al. Health-related quality of life during and after intraperitoneal versus intravenous chemotherapy for optimally debulked ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2007; 25: 437-443

26. Cadron I, et al. Management of borderline ovarian neoplasms. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2928-2937
27. Lai CH, et al. Outcome and prognostic factors in ovarian germ cell malignancies. *Gynecol Oncol* 2005; 96: 784-791
28. Williams S, et al. Adjuvant therapy of ovarian germ cell tumors with cisplatin, etoposide, and bleomycin: a trial of the Gynecologic Oncology Group. *J Clin Oncol* 1994; 12: 701-706
29. Colombo N, et al. Management of ovarian stromal cell tumors. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2944-2951
30. Schneider DT, et al. Ovarian sex cord-stromal tumors in children and adolescents. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2357-2363

### 5.3. ХИМИО- И ТАРГЕТНА ТЕРАПИЯ ПРИ РЕЦИДИВИРАЩА БОЛЕСТ

*Галина Куртева, Красимир Койнов, Ирина Трифонова*

Въпреки оптималното начално хирургично лечение и провеждане на химиотерапия с *paclitaxel/carboplatin*, овариалният карцином (ОК) в около 70% от случаите рецидивира в рамките на първите три години. Прогнозата и вероятността за отговор към втора и последващи линии химиотерапия зависи до голяма степен от времето без прогресия (ВБП) след последната доза на предшестващата линия химиотерапия. Изработена е категоризация на пациенти въз основа на отговора към възобновено лечение с платина-съдържащи препарати, но вероятно важи също така и за платина-несъдържащи терапии. Съгласно консенсусното становище на GCI<sup>1</sup> съществуват четири категории пациенти: (1) платина-рефрактерни – пациенти с прогресия на болестта по време на лечение или в рамките на 4 седмици след последна доза; (2) платина-резистентни – пациенти с прогресия на болестта в рамките на 6 месеца след приключване на платина-базирана терапия; (3) частично платина-чувствителни – пациенти с прогресия на болестта в рамките на 6 до 12 месеца след приключване на платина-базирана терапия; (4) платина-чувствителни – пациенти с прогресия на болестта след повече от 12 месеца от приключване на платина-базирана терапия. Необходимо е да се знае, че категориите се базират на данни от наблюдателни проучвания и категоризацията е вероятна с възможност за значителна вариабилност на отговора. Категорията *платина-рефрактерни/резистентни пациенти* включва такива, чиято болест рецидивира след една или няколко линии на лечение; биологичното поведение на тумора може да варира значително, с различия в туморния растеж и болестната симптоматика, което налага различен подход в лечението. Третирането на пациенти с платина-рефрактерна/резистентна болест трябва да се фокусира върху качество на живот и кон-

трол на болестната симптоматика; тази популация е с лоша прогноза и с краткотрайна очаквана обща преживяемост (ОП), обикновено < 12 месеца. Резултати от фаза III клинични проучвания показват еднаква ефективност на седмично или триседмично приложение на *paclitaxel*, *topotecan*, *PLD* и *gemcitabine* с постигане на обща честота на повлияване < 15% и средна преживяемост без прогресия (ПБП) от 3-4 месеца. В отделни случаи платиновите препарати продължават да се прилагат за лечение на платина-резистентни пациенти, например като дозопълътен режим. Нито един от препаратите не е с доказано превъзходство, поради което изборът на лечение трябва да се основава на токсичност, клинично състояние и удобство на приложение. Резултати от рандомизирани проучвания не установяват полза от комбинирана химиотерапия в тази популация, а само по-голяма токсичност, т.е. последователното приложение на монокимиотерапия е препоръчителното поведение. За пациенти с по-късен рецидив (над 6 месеца и особено над 12 месеца) избор на лечение трябва да бъде двойна комбинация, съдържаща *carboplatin*. В клинични проучвания са изследвани комбинации на *carboplatin* с *paclitaxel*, *gemcitabine* и антрациклини; резултатите показват подобрене на ПБП за всички комбинации, но подобрене на ОП е наблюдавана само с *carboplatin/paclitaxel* (ICON 4/OVAR 2.2).<sup>2</sup> Мета-анализ, включващ четири рандомизирани проучвания, потвърждава подобрене на ПБП (HR 0.86; 95% CI 0.57–0.81) и ОП (HR 0.8; 95% CI 0.64–1.0).<sup>3</sup> Проучване CALYPSO демонстрира, че комбинацията *carboplatin/PLD* е не по-слабо ефективна спрямо *carboplatin/paclitaxel* по отношение на ПБП, но е по-добре поносима, с по-ниска честота на алоpecia, невропатия, артралгии и по-малко случаи на реакции на свръхчувствителност.<sup>4</sup> Изборът между различни възможности на платина-базирани дублети трябва да се основава на токсичен профил и удобство на приложение. За пациенти с платина-чувствителни тумори съществуват различни



възможности, като повечето комбинации съдържат платинови препарати. В проучване OVA-301 подгрупови анализ на болни с частично платина-чувствителни тумори показва подобрене на ОП при комбиниране на *trabectedin* с *PLD* в сравнение със самостоятелен *PLD*<sup>5</sup>, предполага се, че този ефект е следствие на възстановяване на чувствителността чрез изкуствено удължаване на интервала без платина. В тази насока се провеждат две проспективни рандомизирани клинични проучвания.

Резултати от две рандомизирани клинични проучвания показват подобрене на ПБП с *bevacizumab* при рецидивирал ОК. Първото проучване (OCEANS)<sup>7</sup> включва пациенти с измерим рецидивирал карцином след първа линия терапия и интервал без платина над 6 месеца; всички получават комбинация *carboplatin/gemcitabine* в стандартни дози и се рандомизират за *bevacizumab* (15 mg/kg) или плацебо на всеки 3 седмици до прогресия. Добавянето на *bevacizumab* към химиотерапия постига достоверно удължаване на ПБП (HR 0.48; 95% CI 0.38-0.60) и увеличаване на обективния отговор (ОО) с 21% (78.5% срещу 57.4%,  $p < 0.0001$ ).<sup>7</sup> Резултатите за ОП са без допълнителни ползи, вероятно поради голям процент на пациенти (41%), преминали от контролното рамо към *bevacizumab* след прогресия. *Bevacizumab* в комбинация с тази химиотерапия е регистриран от ЕМА и се препоръчва при пациенти с рецидивирал платина-чувствителен ОК, които не са получавали *bevacizumab*. Второто проучване (AURELIA)<sup>8</sup> е проведено при пациенти с платина-резистентен ОК, третиран с не повече от две линии предходеща терапия, без данни за чревна обструкция или ангажиране на сероза на

ректосигма; лечението включва стандартна химиотерапия по избор на лекаря (седмичен *paclitaxel*, *PLD* или *topotecan*); пациентите се рандомизират да получават или не *bevacizumab* с химиотерапия, а комбинираното приложение продължава с поддържащ *bevacizumab* до прогресия. Резултатите показват удължена ПБП (HR 0.48; 95%CI 0.38–0.60) и по-добър ОО с 15% (11.8% срещу 27.3%) за пациенти, получавали *bevacizumab*.<sup>8</sup> Наскоро публикувани данни показват, че PARP-инхибиторът *olaparib* е ефективен при отделни пациенти (с *BRCA-1* и *BRCA-2* мутации) с рефрактерен към химиотерапия ОК, особено тези с начални платина-чувствителни тумори.<sup>9-11</sup> Резултати от фаза II клинично проучване установява, че ефективността на *olaparib* е сравнима с тази на *PLD*.

Независимо от началния избор рецидивираният ОК трябва да бъде преоценяван след два до четири цикъла на лечение за лечебен ефект. Пациенти, чиято болест прогресира без клинично подобрене след две последователни линии на лечение, по-всяка вероятност няма да се повлияе от по-нататъшна допълнителна терапия.<sup>12</sup> Решение за поддържащо лечение, допълнителна химиотерапия или включване в клинично проучване трябва да се прави строго индивидуално при всеки пациент. Провеждането на вторична хирургична циторедукция влиза в съображение при пациенти с рецидивирал ОК след продължителен интервал без болест (6 месеца или повече).<sup>13, 14</sup> Наскоро публикуван мета-анализ предполага удължаване на ОП при пациенти с рецидивирал ОК, провели пълна циторедукция.<sup>15</sup>

Таблица 1. Препоръчителни терапевтични възможности при рецидивирал ОК.<sup>16</sup>

Препарати	Цитостатици	Хормонотерапия	Таргетна терапия
Предпочитани	<p><b>Комбинации при платина-чувствителни тумори</b></p> <p><i>Carboplatin/paclitaxel</i></p> <p><i>Carboplatin/paclitaxel седмично</i></p> <p><i>Carboplatin/docetaxel</i></p> <p><i>Carboplatin/gemcitabine</i></p> <p><i>Carboplatin/gemcitabine/bevacizumab</i></p> <p><i>Carboplatin/липозомален doxorubicin</i></p> <p><i>Cisplatin/gemcitabine</i></p> <p><b>Монотерапия при платина-чувствителни тумори</b></p> <p><i>Carboplatin</i></p> <p><i>Cisplatin</i></p> <p><b>Монотерапия, неплатина-базирана при платина-резистентни тумори</b></p> <p><i>Docetaxel</i></p> <p><i>Etoposide, орален</i></p> <p><i>Gemcitabine</i></p> <p><i>PLD</i></p> <p><i>Paclitaxel седмично</i></p> <p><i>Topotecan</i></p>		<i>Bevacizumab</i>

Други потенциално активни препарати	<p><b>Монотерапия</b></p> <p><i>Altretamine</i>                      <i>Paclitaxel</i></p> <p><i>Capecitabine</i>                      <i>Nab-paclitaxel</i></p> <p><i>Cyclophosphamide</i>              <i>Pemetrexed</i></p> <p><i>Ifosfamide</i>                          <i>Vinorelbine</i></p> <p><i>Irinotecan</i></p> <p><i>Melphalan</i></p> <p><i>Oxaliplatin</i></p>	<p><i>Anastrozole</i></p> <p><i>Letrozole</i></p> <p><i>Leuprolide acetate</i></p> <p><i>Megestrole acetate</i></p> <p><i>Tamoxifen</i></p>	
-------------------------------------	--	---	--

При пациенти с рецидив от малигнени герминативноклетъчни тумори може да се прилага високодозна химиотерапия, други комбинации или монотерапии, представени на Табл. 2. Комбинирана химиотерапия не се препоръчва при рецидивен или остатъчен герминативноклетъчен тумор, при който не може да се постигне излекуване. При рецидивирали малигнени стромални тумори терапевтичните възможности включват

участие в клинично проучване или провеждане на химиотерапия за рецидивирала болест. При пациенти с рецидивирали гранулозноклетъчни тумори е показано лечение с *bevacizumab* или *leuprolide*.<sup>17, 18</sup> При отделни пациенти може да се обсъжда вторична циторедуктивна хирургия. Болни с изчерпани терапевтични възможности подлежат само на най-добри поддържащи грижи.

Таблица 2. Лечебни възможности при рецидивирани малигнени герминативноклетъчни и малигнени стромални тумори.<sup>16</sup>

<i>Малигнени герминативно клетъчни тумори</i>	<i>Малигнени стромални тумори на полова връв</i>
Високодозна химиотерапия	Ароматазни инхибитори ( <i>anastrozole, letrozole</i> )
<i>Cisplatin/etoposide</i>	<i>Bevacizumab</i> – при гранулозоклетъчни тумори
<i>Docetaxel</i>	<i>Leuprolide</i> – като хормонотерапия при гранулозоклетъчни тумори
<i>Docetaxel/carboplatin</i>	<i>Docetaxel</i>
<i>Paclitaxel</i>	<i>Paclitaxel</i>
<i>Paclitaxel/ifosfamide</i>	<i>Paclitaxel/ifosfamide</i>
<i>Paclitaxel/carbopatin</i>	<i>Paclitaxel/carbopatin</i>
<i>Paclitaxel/gemcitabine</i>	<i>Tamoxifen</i>
VIP ( <i>etoposide, ifosfamide, cisplatin</i> )	VAC
VeIP ( <i>vinblastin, ifosfamide, cisplatin</i> )	Лъчелечение
VAC ( <i>vincristine, dactinomycin, cyclophosphamide</i> )	Поддържащо лечение само
TIP ( <i>paclitaxel, ifosfamide, cisplatin</i> )	
Лъчелечение	
Поддържащо лечение само	

**Проследяване.** Рецидив на болестта може да се дефинира при динамика на туморен маркер СА125, макар че това не е директно основание за лечение. Много често нарастването на маркера е свързано с радиологична прогресия. Според критерии на GCIg прогресия, базирана на туморен маркер, трябва да бъде потвърдена в едноседмичен интервал.<sup>9</sup> Проследяването на маркера се извършва на всеки 3 месеца през първите две години, след което – на 6 месеца до прогресия. Едно фаза III рандомизирано клинично проучване (OV05-EORTC 55955) анализира ранно включване на втора линия и след ра-

диологична прогресия; не се доказва разлика в ОП. Лечението е отложено средно с 4.8 месеца, което не е определящо за преживяемостта.<sup>10</sup> Някои клиницисти интерпретират резултатите като отсрочване на лечението, когато туморната маса е с незначителни размери и органната функция не е нарушена. Позитронноемисионна томография с компютър-томография (ПЕТ/КТ) би могла да селектира болни, подходящи или не за хирургическа интервенция или за следваща линия химиотерапия.

<b>А</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ За лечение на рецидив/прогресия при болни с платина-чувствителна болест (късен рецидив – над 6 или над 12 месеца) се препоръчва дублет с <i>carboplatin</i>.</li> <li>■ За лечение на рецидив/прогресия при болни с платина-рефрактерна и платина-резистентна болест се препоръчва монотерапия с <i>paclitaxel</i>, <i>topotecan</i>, <i>PLD</i> или <i>gemcitabine</i>.</li> </ul>
<b>В</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Добавянето на <i>bevacizumab</i> към комбинацията <i>carboplatin/gemcitabine</i> се препоръчва при пациенти с рецидивирал платина-чувствителен овариален карцином, които не са получавали преди това <i>bevacizumab</i>.</li> <li>■ За лечение на рецидив/прогресия при болни с частично платина-чувствителна болест се препоръчва дублет <i>trabectedin/PLD</i>.</li> <li>■ При самостоятелна прогресия на туморен маркер не се препоръчва химиотерапия.</li> </ul>



- *Лечението на болни с рефрактерна и резистентна болест трябва да са насочи към подобряване качество на живот и контрол на симптоми.*
- *Болни с рецидив на овариален карцином, карцином на Фалопиева тръба или първичен перитонеален карцином трябва да се оценят за общо състояние, органен статус и токсичност на предишни лекарствени режими.*
- *Поради медикаментозна претретираност на пациентите екипът трябва добре да е запознат с лекарствения метаболизъм, токсичните прояви и необходимите мероприятия при възникването им.*
- *Терапевтичният режим, токсичността и потенциалната полза от лечение е необходимо да бъдат широко дискутирани с болния и/или близки, посочени от него.*

## ЛИТЕРАТУРА

1. Friedlander M, et al. Clinical trials in recurrent ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2011; 21: 771-775
2. Parmar MK, et al. Paclitaxel plus platinum-based chemotherapy versus conventional platinum-based chemotherapy in women with relapsed ovarian cancer: the ICON4/AGO-OVAR-2.2 trial. *Lancet* 2003; 361: 2099-2106
3. Raja FA, et al. Platinum combination chemotherapy versus platinum monotherapy in platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: a metaanalysis of randomised trials using individual patients data (IPD). *Ann Oncol* 2012; 23: Abstr. 982P
4. Pujade-Lauraine E, et al. Pegylated liposomal doxorubicin and carboplatin compared with paclitaxel and carboplatin for patients with platinum-sensitive ovarian cancer in late relapse. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3323-3329
5. Monk BJ, et al. Trabectedin plus pegylated liposomal doxorubicin in recurrent ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3107-3114
6. Poveda A, et al. Trabectedin plus pegylated liposomal doxorubicin in relapsed ovarian cancer: outcomes in the partially platinum-sensitive (platinum-free interval 6–12 months) subpopulation of OVA-301 phase III randomized trial. *Ann Oncol* 2011; 22: 39-48
7. Aghajanian C, et al. OCEANS: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. *J Clin Oncol* 2012; 30: 2039-2045
8. Pujade Lauraine E, et al. AURELIA: a randomized phase III trial evaluating bevacizumab (BEV) plus chemotherapy (CT) for platinum (PT)-resistant recurrent ovarian cancer (OC). *J Clin Oncol* 2012; 30 (Suppl.): Abstr. LBA5002
9. Elit L, Hirte H. Palliative systemic therapy for women with recurrent epithelial ovarian cancer: current options. *Onco Targets Ther* 2013; 6: 107-118
10. Gelmon KA, et al. Olaparib in patients with recurrent high-grade serous or poorly differentiated

- ovarian carcinoma or triple-negative breast cancer: a phase 2, multicentre, open-label, non-randomised study. *Lancet Oncol* 2011; 12: 852-861
11. Ledermann J, et al. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *N Engl J Med* 2012; 366: 1382-1392
  12. Griffiths RW, et al. Outcomes after multiple lines of chemotherapy for platinum-resistant epithelial cancers of the ovary, peritoneum, and fallopian tube. *Int J Gynecol Cancer* 2011; 21: 58-65
  13. Eisenkop SM, et al. The role of secondary cytoreductive surgery in the treatment of patients with recurrent epithelial ovarian carcinoma. *Cancer* 2000; 88: 144-153
  14. Onda T, et al. Secondary cytoreductive surgery for recurrent epithelial ovarian carcinoma: proposal for patients selection. *Br J Cancer* 2005; 92: 1026-1032
  15. Bristow RE, et al. Cytoreductive surgery for recurrent ovarian cancer: a meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2009; 112: 265-274
  16. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Ovarian Cancer Including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer Version 2.2013. Available at: [www.nccn.org](http://www.nccn.org)
  17. Fishman A, et al. Leuprolide acetate for treating refractory or persistent ovarian granulosa cell tumor. *J Reprod Med* 1996; 41: 393-396
  18. Tao X, et al. Anti-angiogenesis therapy with bevacizumab for patients with ovarian granulosa cell tumors. *Gynecol Oncol* 2009; 114: 431-436

#### 5.4. ИНТРАПЕРИТОНЕАЛНА ХИМИОТЕРАПИЯ

Галина Куртева, Александър Юлиянов, Асен Дудов

Началната терапия след операция за овариален карцином (ОК) в стадии II-IV включва интравенозна химиотерапия със или без интраперитонеално приложение.<sup>1</sup> Всички режими, включително комбинацията интравенозно/интраперитонеално приложение, се прилагат при епителен ОК, първичен перитонеален карцином, карцином на Фалопиева тръба и малигнен *Muller-ov* карцином.

**Нормотермична интраперитонеална химиотерапия.** Интравенозна/интраперитонеална химиотерапия се препоръчва в стадий III на болестта с минимална резидуална туморна тъкан под 1 cm; данните са базирани на рандомизирано с контролна група клинично проучване.<sup>2-4</sup> В стадий II също може да се приложат интраперитонеално цитостатици, но няма публикувани данни от проучвания. В проучване GOG172 при жени в стадий III преживяемостта след интраперитонеално аплициране на *cisplatin/paclitaxel*, сравнение с интравенозно приложение, се удължава с 16 месеца (65.6 срещу 49.7 месеца,  $p = 0.03$ ). Препоръчвана схема за интраперитонеална химиотерапия (ИПХТ) е *paclitaxel* – 135 mg/m<sup>2</sup> I.V. в продължителна 3- или 24-часова инфузия на ден 1, *cisplatin* – 75-100 mg/m<sup>2</sup> интраперитонеално (I.P.) на ден 2; *paclitaxel* – 60 mg/m<sup>2</sup> I.P. на ден 8; схемата се повтаря през 3 седмици, 6 цикъла.<sup>2</sup> В това рандомизирано проучване *paclitaxel* се прилага в 24-часова инфузия, като 3-часовата инфузия не е еквивалентна, но много по-лесно поносима и по-малко токсична.<sup>5</sup> Режимът е с различен токсичен профил: интраперитонеалното приложение е свързано с левкопения, инфекция, отпадналост, бъбречна токсичност, абдоминален дискомфорт и невротоксичност.<sup>6,7</sup> В първите проучвания едва 42% от болните са завършили предвидените 6 цикъла на лечение

заради токсичност. След натрупване на опит приложението на *cisplatin* в доза 75 mg/m<sup>2</sup> може да намали токсичността. Този подход се изследва в продължаващо в момента клинично проучване GOG.

Болните, при които се планува интраперитонеално приложение на цитостатици, е необходимо да са в запазено общо състояние и с нормална бъбречна функция. Най-чести причини за спиране на ИПХТ са усложнения на катетъра, гадене, повръщане, дехидратация и абдоминална болка.<sup>8</sup> При болни, при които не може да се завърши интраперитонеално приложение на *cisplatin*, цитостатикът се продължава венозно. Интравенозна хидратация преди и след интраперитонеална инфузия профилактира бъбречната токсичност.<sup>9</sup> След химиотерапия пациентите често се нуждаят от 5-7-дневно оводняване. Жени в увредено общо състояние и в авансирал стадий на болестта трудно понасят тази лечебна схема.

Резултати от ИПХТ, публикувани от *Armstrong et al.* показват най-дълга средна обща преживяемост (ОП) от 65.6 месеца.<sup>2,10</sup> По-нататъшни клинични проучвания при болни в стадий III без резидуален тумор отчитат 110 месеца ОП. Болни с първичен перитонеален карцином, карцином на Фалопиева тръба, или малигнен *Muller-ov* тумор също са кандидати за интраперитонеална химиотерапия.<sup>4,10</sup> Преди оперативната интервенция болните трябва да бъдат информирани за възможностите на лечение. Нови проучвания при болни с *BRCA1*-мутации показват удължена ОП след интраперитонеално приложение на *cisplatin/paclitaxel*.<sup>11</sup> Редица клинични проучвания сравняват ефективността на седмичен *paclitaxel* и интраперитонеално прилагани схеми по отношение на ОП.<sup>12</sup> Едно фаза II клинично проучване сравнява ОП на седмични *paclitaxel/carboplatin* и интраперитонеално приложение и отчита резултати – 31.5 срещу 61 месеца. При бо-




лни с авансирала болест общата преживяемост се удължава след системна лимфна дисекция.<sup>13</sup> Пациенти с малък обем на резидуална туморна маса са показани за интраперитонеална химиотерапия.<sup>14</sup>

Мета-анализ на 9 рандомизирани проучвания, включващи 2 119 пациенти, установява значимо увеличаване на ОП при пациенти с добавена нормотермична ИПХТ в осем от проучванията, както и на преживяемостта без болест в пет от тях.<sup>15</sup> Канадска работна група за проучване на ИПХТ въз основа на системен анализ на девет рандомизирани студии също установява увеличаване на средната ОП в резултат на включване на ИПХТ в терапевтичната схема.<sup>16</sup> Системни обзори потвърждават наличие на растящ брой доказателства за сигнификантно удължаване на преживяемостта на пациенти, третирани с комбинация от интравенозна и ИПХТ, в сравнение с тези, лекувани със стандартна интравенозна химиотерапия.<sup>8,17,18</sup> В резултат на акумулираните доказателства National Cancer Institute предлага да се обсъжда ИПХТ при всички пациенти, претърпели оптимална циторедуктивна хирургия по повод ОК.<sup>19</sup>

**Хипертермична интраперитонеална химиотерапия (НІРЕС).** Методът интензивно се проучва напоследък като алтернатива на нормотермичната ИПХТ. Като основни предимства се изтъкват подобрена интратуморна пенетрация на цитостатиците в условия на локална хипертермия и еднократното приложение на НІРЕС. От хирургична гледна точка съществуват два типа НІРЕС – при отворен (конвенционално или с използване на обемни експандери) и при затворен корем (след реституция на лапаротомия или лапароскопски). Използваната апаратура, независимо от производителя, притежава някои общи основни характеристики: затворен кръг пулсова иригацион-

но-аспирационна система, термодатчици и система за поддържане на температура на раствора с медикамент/и в предварително дефинирани граници. Публикуваните до момента студии на НІРЕС обаче затрудняват извеждане на дефинитивни заключения поради широка вариабилност на използваните индикации, медикаменти и дози, тип на приложение, поддържана температура, продължителност на експозиция и период на проследяване. В скорошен литературен обзор *Coccolini et al.* идентифицират 20 нерандомизирани проучвания на циторедуктивна хирургия плюс НІРЕС по повод първично авансирал/рецидивиращ ОК, публикувани между 2000 г. и 2010 г.<sup>20</sup> Въпреки нерандомизирания си характер и ред други методологични недостатъци, намаляващи доказателствената им стойност, общо за всички тези проучвания е отчетеното удължаване на преживяемостта при включване на НІРЕС в терапевтичния план. В друг системен обзор *Chan et al.* анализират 24 проучвания, включващи 1 167 пациенти, претърпели циторедуктивна хирургия плюс НІРЕС.<sup>21</sup> Използваните протоколи за НІРЕС в тези проучвания варират в релативно широки граници: средната таргетна интраабдоминална температура е 42°C (варираща от 37°C до 45°C); средната продължителност на експозиция е 90 min (от 60 до 120 min); средната продължителност на интервенцията е 480 min (от 330 до 620 min); постигната е оптимална циторедукция средно при 66.3% от пациентите (варираща от 19% до 100%); дефиницията за оптимална циторедуктивна хирургия варира от липса на видима резидуална болест до наличие на остатъчни депозити с размер < 2 cm. Обобщените данни от тези проучвания демонстрират постигната средна ОП от 24 до 64 месеца, преживяемост без болест – от 13 до 56 месеца, обща петгодишна преживяемост – от 35% до 70%. В литературата до момента няма публикувани резултати от проспективни рандомизирани проучвания за НІРЕС в лечение на ОК.

А	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Добавяне на интраперитонеална нормотермична химиотерапия се обсъжда при всички пациенти с овариален карцином след проведена оптимална циторедуктивна хирургия.</li> <li>■ Интравенозна/интраперитонеална химиотерапия се препоръчва при овариален карцином в стадий III с оптимална циторедуктивна хирургия.</li> <li>■ Препоръчвана схема за интраперитонеална химиотерапия е <i>paclitaxel</i> – венозна инфузия, ден 1; <i>cisplatin</i> – интраперитонеално, ден 2; <i>paclitaxel</i> – интраперитонеално, ден 8.</li> </ul>
В	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ При болни с <i>BRCA1</i>-мутации се препоръчва обсъждане на интраперитонеално приложение на <i>cisplatin/paclitaxel</i>.</li> <li>■ При пациенти с локално авансирал/рецидивиращ овариален карцином се обсъжда добавяне на HIPEC в терапевтичния план.</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Болните, при които се планува интраперитонеално приложение на цитостатици, е необходимо да са в запазено общо състояние и с нормална бъбречна функция.</li> <li>■ При болни, при които не може да се завърши интраперитонеално приложение на <i>cisplatin</i>, се продължава с венозно приложение.</li> <li>■ Необходимо е профилактиране на бъбречната токсичност чрез интравенозна хидратация преди и след интраперитонеална инфузия.</li> <li>■ При интраперитонеално приложение на цитостатици пациентът трябва да бъде наблюдаван за левкопения, инфекция, отпадналост, бъбречна токсичност, абдоминален дискомфорт и невротоксичност.</li> </ul>
---	---

## ЛИТЕРАТУРА

1. Cristea M, et al. Practical considerations in ovarian cancer chemotherapy. *Ther Adv Med Oncol* 2010; 2: 175-187
2. Armstrong DK, et al. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2006; 354: 34-43
3. Markman M, Walker JL. Intraperitoneal chemotherapy of ovarian cancer: a review, with a focus on practical aspects of treatment. *J Clin Oncol* 2006; 24: 988-994
4. Marth C, et al. Results of the 2006 Innsbruck International Consensus Conference on intraperitoneal chemotherapy in patients with ovarian cancer. *Cancer* 2007; 109: 645-649

5. Barlin JN, et al. Progression-free and overall survival of a modified outpatient regimen of primary intravenous/intraperitoneal paclitaxel and intraperitoneal cisplatin in ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancer. *Gynecol Oncol* 2012; 125: 621-624
6. Markman M. Management of ovarian cancer. An impressive history of improvement in survival and quality of life. *Oncology (Williston Park)* 2006; 20: 347-354
7. Wenzel LB, et al. Health-related quality of life during and after intraperitoneal versus intravenous chemotherapy for optimally debulked ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2007; 25: 437-443
8. Zeimet AG, et al. Pros and cons of intraperitoneal chemotherapy in the treatment of epithelial ovarian cancer. *Anticancer Res* 2009; 29: 2803-2808
9. Landrum LM, et al. Phase II trial of intraperitoneal cisplatin combined with intravenous paclitaxel in patients with ovarian, primary peritoneal and fallopian tube cancer. *Gynecol Oncol* 2011; 122: 527-531
10. Walker JL, et al. Intraperitoneal catheter outcomes in a phase III trial of intravenous versus intraperitoneal chemotherapy in optimal stage III ovarian and primary peritoneal cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 2006; 100: 27-32
11. Lesnock JL, et al. BRCA1 expression and improved survival in ovarian cancer patients treated with intraperitoneal cisplatin and paclitaxel: a Gynecologic Oncology Group Study. *Br J Cancer* 2013; 108: 1231-1237
12. Bookman MA. Dose-dense chemotherapy in advanced ovarian cancer. *Lancet* 2009; 374: 1303-1305
13. du Bois A, et al. Potential role of lymphadenectomy in advanced ovarian cancer: a combined exploratory analysis of three prospectively randomized phase III multicenter trials. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1733-1739
14. Wimberger P, et al. Prognostic factors for complete debulking in advanced ovarian cancer and its impact on survival. An exploratory analysis of a prospectively randomized phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group (AGO-OVAR). *Gynecol Oncol* 2007; 106: 69-74
15. Jaaback K, et al. Intraperitoneal chemotherapy for the initial management of primary epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 11: CD005340
16. Fung-Kee-Fung M, et al. Intraperitoneal chemotherapy for patients with advanced ovarian cancer: a review of the evidence and standards for delivery of care. *Gynecol Oncol* 2007; 105: 747-756
17. Schmid BC, et al. New perspectives in ovarian cancer treatment. *Maturitas* 2014; 77: 128-136
18. Eskander RN, et al. Intraperitoneal chemotherapy from Armstrong to HIPEC: challenges and promise. *Curr Treat Options Oncol* 2014; 15: 27-40
19. National Cancer Institute. NCI Clinical Announcement on Intraperitoneal Therapy for Ovarian Cancer. <http://www.cancer.gov/clinicaltrials/developments/IPchemo-digest>
20. Coccolini F, et al. Peritoneal carcinomatosis. *World J Gastroenterol* 2013; 19(41): 6979-6994
21. Chan DL, et al. Intraperitoneal chemotherapy in ovarian cancer: a review of tolerance and efficacy. *Cancer Management and Research* 2012; 4: 413-422

## 6 Лъчелечение

### 6.1. ЦЕЛОКОРЕМНО ОБЛЪЧВАНЕ

*Лилия Гочева, Татяна Хаджиева, Елица Енчева*

Около 70% от пациентите с овариални карциноми (ОК) се откриват в авансирал клиничен FIGO-стадий – III-IV. При 70% петгодишна преживяемост в стадий II общата преживяемост (ОП) рязко спада, достигайки 31% и 13% съотв. за стадии III и IV. Въпреки хирургично лечение и последваща химиотерапия (ХТ) повечето от пациентите рецидивират, главно интраперитонеално, което при авансирани клинични стадии води до ниска петгодишна преживяемост – 20-25%.

Мотивите за целокоремно облъчване (ЦКО) се основават на данни, според които при пациенти без резидуални формации след проведена адювантна ХТ и пълна клинична ремисия се наблюдава развитие на рецидиви в 40-60%. Разработен и потвърден от три независими клинични проучвания е рисков модел (въз основа на клиничен стадий, степен на диференциация и големина на резидуална формация), селектиращ пациенти, подходящите за ЦКО.<sup>1</sup> Методът се прилага като адювантно и лечебно (консолидиращо) лъчелечение (ЛЛ) при ОК с микроскопични или минимални резидуални формации в областта на таза, т.нар. среднорискова група. Последни данни за консолидиращо ЦКО, проведено след адювантна ХТ, показват значимо подобрене в преживяемостта при пациенти с несерозни ОК (светлоклетъчен, ендометроиден и муцинозен). При

ретроспективен анализ на 215 пациенти в стадии IA-IIС, провели адювантно ЦКО, най-високи терапевтични резултати (80% петгодишна преживяемост) е установена при светлоклетъчен карцином. Подобен резултат се наблюдава дори след провеждане на локално дефинитивно ЛЛ. *Brown AP, et al.* съобщават за достоверно висока петгодишна ОП и преживяемост без рецидив (ПБР) при светлоклетъчен ОК: 88% срещу 37% ( $p = 0.05$ ) и 75% срещу 20% ( $p = 0.01$ ); подобно подобрене в преживяемостта не се наблюдава при серозен подтип. Ретроспективен анализ на ранни проучвания за ЦКО като самостоятелно следоперативно лечение потвърждават, че повечето пациенти не принадлежат към серозните подтипове. Предположението е, че несерозните се различават от серозните ОК по клиничен стадий при диагностициране, молекулярна характеристика, отговор към класическа ХТ и терапевтичен изход; обсъжда се, че несерозните подтипове трябва да се третират като редки и специфични карциноми.

Лъчелечението при ОК намира приложение под две форми на голямополева техника – подвижно лентовидно облъчване (moving strip) и техника с отворени полета (open field). Две рандомизирани проспективни проучвания сравняват ефикасността и токсичността на двете техники.<sup>2,3</sup> Проведени впоследствие анализи утвърждават ЦКО с отворени полета като основна техника поради кратко лечебно време, липса на технически трудности, удобство при изпълнение и редуцирана късна токсичност. Сега се препоръчва преоценка на ЦКО чрез въвеждане на нови лъчетерапевтични техники при оптимално оперирани в стадии II и III. *Duthoy et al.* докладват приложение на модулирано по интензитет ЦКО<sup>4</sup>, а *Rochet et al.* съобщават за приложение на ЦКО с томотерапия и доказват, че модулираното по интензитет ЦКО постига по-добра защита на критични органи и по-добри терапевтични резултати. Сходни са изводите на *Swamidas VJ* и *Mahantshetty U.*<sup>5,6</sup> Съвременни клинични проучвания доказват, че


модулираното по интензитет ЦКО редуцира коремнотазови рецидиви в стадий III от среднорискова група. Постигат се по-добри терапевтични резултати, включващи пълен терапевтичен отговор и тригодишна ОП при модулирано по интензитет АА, базирано на позитронноемисионна томография с компютър-томография (ПЕТ/КТ) срещу самостоятелна КТ, съотв. 64.3% срещу 46.7% ( $p = 0.021$ ) и 34.1% срещу 13.2% ( $p = 0.014$ ).<sup>7</sup> През последните години се прилага свързано с дишането модулирано по интензитет ЦКО (RG-IMWAR), което води до по-добро облъчване на корем с редуциране на дозата в костен мозък, но с леко увеличение на дозата в черен дроб и бъбреци. Проспективно клинично проучване на модулирано по интензитет ЦКО, като консолидиращо лечение след пълна ремисия от ХТ при стадий III, го разглежда като обнадеждаваща опция.

Цитират се различни препоръчителни дозови нива според вида на ЦКО – адювантно, консолидиращо, спасително, палиативно. Реализирането на дози над 22.5 Gy в корем е свързано с по-чести чревни усложнения. Седем рандомизирани клинични проучвания сравняват терапевтичния потенциал на адювантно ЦКО и ХТ.<sup>8</sup> Изследва се късна токсичност на ЦКО при ранни стадии (I и II) и се установява дълготрайна гастроинтестинална токсичност.<sup>9</sup> Единственото рандомизирано клинично проучване на консолидиращо ЦКО е на *Sorbe et al.*, докладващо 20% подобрене в ПБР (56% петгодишна преживяемост срещу 35% при наблюдение). Резултатите на повече от 30 публикации, изследващи ролята на ЦКО след адювантна ХТ, са систематизирани от *Mychalczak* и

*Thomas*.<sup>10, 11</sup> Общата преживяемост корелира с големина на резидуалната формация<sup>12</sup>; при 76% от пациентите без резидуални формации се отчита шест- и десетгодишна ПБР срещу 49% при тези с резидуална болест  $\leq 5$  mm. Други пет проспективни рандомизирани проучвания изследват контингенти с адювантна ХТ, рандомизирани за последваща ХТ, ЦКО или наблюдение и отчитат достоверно по-малко рецидиви и по-дълга ПБР при пациенти с ЦКО.<sup>13-17</sup> Пет клинични проучвания доказват терапевтичния потенциал на ЦКО при резидуални формации  $\leq 2$  cm: отчита се 53% петгодишна и 36% десетгодишна преживяемост при стадий III с минимална резидуална болест  $\leq 1$  cm при вторична циторедукция с консолидиращо ЦКО.<sup>18</sup> Редица проучвания потвърждават ролята на консолидиращото ЦКО след хирургия и платина-базирана ХТ за постигане на висок локален туморен контрол.

Обект на анализи е и спасителното ЦКО след вторично циторедуктивно оперативно лечение. Повече от 20 клинични проучвания изследват терапевтичния му потенциал и докладват разнопосочни резултати. Опит за подобряване на клиничната му поносимост представлява хиперфракционираното ЦКО. Според *Dowdy et al.* терапевтичният му потенциал не е приемлив, независимо от степента на постигната циторедукция.<sup>19</sup> *Swamidas VJ, et al.* и *Mahantshetty U, et al.* прилагат спасително модулирано по интензитет ЦКО чрез томотерапия до 25 Gy в абдомен и 45 Gy в таз.<sup>5, 6</sup>

<b>A</b>	Целокоремно облъчване не се препоръчва като стандартно адювантно или консолидиращо лечение при овариален карцином.
<b>B</b>	Консолидиращо целокоремно облъчване след хирургия и химиотерапия може да се обсъжда при ендометриоидни, муцинозни и светлоклетъчни овариални карциноми в стадий IC-II, с микроскопски остатъчен тумор (R1-резекция) или минимална резидуална болест под 2 cm в малък таз.
<b>C</b>	Консолидиращо целокоремно облъчване в стадий III се обсъжда при пълна клинична ремисия след хирургия и химиотерапия.
<b>D</b>	Обемно модулирано ротационно целокоремно облъчване със свърхдозирание в зони на туморни остатъци в малък таз и/или парааортални лимфни вериги може да се обсъжда като консолидиращо лъчелечение след хирургия и химиотерапия.

	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Модулираното по интензитет целокоремно облъчване се предпочита поради това, че осигурява канцерицидни дози в области на честти рецидиви (чернодробна капсула, диафрагма, тазови и парааортални лимфни басейни).</li> <li>■ Модулираното по интензитет целокоремно облъчване след химиотерапия се предпочита пред конвенционалното поради това, че е с по-добра поносимост и позволява всички пациенти да завършат пълен курс на лъчелечение.</li> <li>■ В България има технологични възможности за извършване на модулирано по интензитет целокоремно облъчване с дози в корем до 22.5-30 Gy, с последователно или едновременно свърхдозирание в малък таз и/или парааортални лимфни вериги до обща доза 45-50.4 Gy.</li> </ul>
---	--

## ЛИТЕРАТУРА

- Carey M, et al. Testing the validity of prognostic classification in patients with surgically optimal ovarian carcinoma: A 15-year review. *Int J Gynec Cancer* 1993; 3: 24.
- Fazekas J, J Maier. Irradiation of ovarian carcinomas: A prospective comparison of the open-field and moving-strip techniques. *Am J Roentgenol* 1974; 120: 118
- Dembo A, et al. A randomized clinical trial of moving strip versus open field whole abdominal irradiation in patients with invasive epithelial cancer of ovary. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1983; 9: 97
- Duthoy W, et al. Whole abdominal radiotherapy (WAPRT) using intensity-modulated arc therapy (IMAT): First clinical experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 57: 1019-1032

5. Swamidas VJ, et al. Treatment planning of ovarian cancer by helical tomotherapy. *J Appl Clin Med Phys* 2009; 184: 145-149
6. Mahantshetty U, et al. Image-guided intensity-modulated whole abdominal radiation therapy in relapsed epithelial ovarian cancers: A feasibility study. *J Cancer Res Therapeutics* 2013; 9 (1): 17-21
7. Du XL, et al. PET/CT scanning guided intensity-modulated radiotherapy in treatment of recurrent ovarian cancer. *Eur J Radiol* 2012; 81 (11): 3551-3556
8. Einhorn N, et al. A systematic overview of radiation therapy effects in ovarian cancer. (Review) (12 refs). *Acta Oncol* 2003; 42 (5-6): 562-566
9. Engelen MJ, et al. Long-term morbidity of adjuvant whole abdominal radiotherapy (WART) or chemotherapy for early stage ovarian cancer. *Eur J Cancer* 2009; 45 (7): 1193-1200
10. Mychalczak B, Fuks Z. The current role of radiotherapy in the management of ovarian cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 1992; 55: 895
11. Thomas G. Is there a role for consolidation or salvage radiotherapy after chemotherapy in advanced epithelial ovarian cancer? *Gynecol Oncol* 1993; 51: 97
12. Thomas G. Radiotherapy in early ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1994; 55: 73
13. Bruzzone M, et al. Chemotherapy versus radiotherapy in the management of ovarian cancer patients with pathological complete cytoreduction or minimal residual disease at second look. *Gynecol Oncol* 1990; 38: 392
14. Lawton F, et al. A randomized trial comparing whole abdominal radiotherapy following cisplatinum cytoreduction in epithelial ovarian cancer: West Midlands Ovarian Cancer Group Trial II. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1990; 2: 4
15. Menczer J, et al. Intraperitoneal cisplatin chemotherapy vs. abdominopelvic irradiation in ovarian carcinoma patients after second-look laparotomy. *Cancer* 1989; 63: 1509
16. Ozols R, et al. Epithelial ovarian cancer. In Hoskins W, Perez C, Young R (eds): Principles and Practice of Gynecologic Oncology 1997; 697-670
17. Pickel H, et al. Consolidation radiotherapy following carboplatin-based chemotherapy in radically operated advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1998; 68: 119
18. Petit T, et al. Long-term survival of 106 stage III ovarian cancer patients with minimal residual disease after second-look laparotomy and consolidation radiotherapy. *Gynecol Oncol* 2007; 104 (1): 104-108
19. Dowdy SC, et al. Salvage whole-abdominal radiation therapy after second-look laparotomy or secondary debulking surgery in patients with ovarian cancer. *Gynec Oncol* 2005; 96 (2): 389-394



## 6.2. ПАЛИАТИВНО ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ ПРИ РЕЦИДИВИРАЩА БОЛЕСТ

*Татяна Хаджиева, Лилия Гочева, Елица Енчева*

Химиотерапия (ХТ) – втора и поредна линия – е предпочитан метод за палиативно лечение при рецидивиращ и метастатичен овариален карцином (ОК), но е с успех от 10-43% и е съпроводена от разнородна токсичност.<sup>1</sup> Много проучвания заключават, че рецидивиращ или персистиращ ОК след първа линия ХТ е нелечим. При изолирани рецидиви се предпочитат хирургично лечение; в случаи, когато не е възможно или пациентите го отказват, се обсъжда лъчелечение (ЛЛ).<sup>1</sup> Философията на палиативното ЛЛ (ПЛЛ) при всички малигноми разширява приложение му в съвременната онкология, обхващайки 50% от всички лъчетерапевтични процедури.<sup>2</sup> Всички публикации за ЛЛ при ОК завършват с извод, че не съществуват проспективни рандомизирани проучвания, сравняващи палиативното ЛЛ с палиативна ХТ по ефективност и токсичност. Обаче има множество сравнителни ретроспективни проучвания за ефект от палиативно ЛЛ и ХТ в периода 1990-2011 г. върху кохорти от около 30-80 болни.<sup>3-7</sup> Отговорът към ПЛЛ е между 50-80% с приемливо продължаване на живота без симптоми. Особено се повлияват симптоми на фиксирани маси в таз, инвазиращи вагинална мукоза с кръвотечение, болки, без видима дисеминация в перитонеалната кухина. Общ палиативен ефект е регистриран при всички болни и е отчетен пълен отговор – 88% при контрол на кървене и 65% при контрол на болка. Общата петгодишна преживяемост варира от 33% до 35% с продължителност на ефекта – 7-11 месеца.<sup>3-7</sup> При 90% от случаите палиативният ефект продължава до настъпване на смърт. Ефективността на ПЛЛ е по-голяма при малки резидуални формации, локализиращи предимно в лимфни възли, при все още безсимптомни пациенти.<sup>8</sup> Няма данни в подкрепа на твърдението, че палиацията на симптоми или продължителността на симптоматично облекчение е по-голяма при по-високи лъчеви дози, но наблюдаваните лъчевите реакции са по-силно изразени и с по-голяма честота.

Важни прогностични фактори за ефект са чувствителност към платинови медикаменти и брой на рецидиви (единични срещу множествени). С приложение на съвременни високотехнологични методи се увеличава възможността за повишаване на дозата в областта на корем и в рецидивни лезии. Проведени са редица едноцентрови клинични проучвания на терапевтичния потенциал на модулирано по интензитет палиативно целокоремно облъчване (ЦКО) при ОК, резистентен на ХТ, с големи перитонеални формации, предизвикващи гастроинтестинални обструкции, болков синдром, асцит и вагинално кървене.<sup>9</sup> Докато се съберат достатъчен обем данни, литературата цитира единични проучвания по тази тема. Успехът на ЛЛ е най-голям при единични и ограничени лимфожлезни и други рецидиви.<sup>10-12</sup> Според *Blanchard P, et al.* тези болни са само 4.2% от общата популация рецидивиращ ОК и отчитат най-висока средна преживяемост от 26 месеца.<sup>13</sup> В ретроспективно проучване върху 67 болни с лимфожлезни и други изолирани рецидиви, от които 50 са лекувани с ЛЛ и 17 – с ХТ, се регистрира значително по-висок отговор на ЛЛ – 64.0% срещу 16.7% на ХТ ( $p = 0.003$ ). Прилага се ЦКО със свърхдозирание в таза. Средната доза за тазови лезии е 54 Gy (45-54 Gy), за абдоминални лезии – 24 Gy (18-34.2 Gy), за ретроперитонеални лезии – 36 Gy (29.1-45 Gy), за паравертебрални рецидиви – 24 Gy, за вагинални рецидиви – 45 Gy и за мекотъкани подкожни рецидиви – 60 Gy.<sup>14</sup>

Няма стандарт за оптимална доза на палиативно триизмерно ЛЛ на мекотъкани формации. Възможни режими са 14.8 Gy в четири фракции за 2 дни с повторение веднъж или два пъти на 2-4 седмични интервали. Друг режим е три фракции от 10 Gy, реализирани за един месец. Прилагат се дневни дози от 2-2.5 Gy. За костни и мозъчни метастази са валидни общоизвестните стандарти за фракциониране.


При болни с единични мозъчни метастази най-добри лечебни резултати се постигат със самостоятелно радиохирургично ЛЛ или комбинация от хирургично лечение и ПЛЛ.<sup>15</sup>

Публикация на *Teckie et al.* докладва 60 пациента с мозъчни метастази от ОК, лекувани в периода 1996 г. до 2010 г. Важни прогностични фактори за добър ефект е пърформанс статус по *Karnofsky* – над 70% и единични мозъчни метастази.<sup>15</sup> В първото фаза II клинично проучване за радиохирургично ЛЛ при рецидивни и метастатични гинекологични тумори са включени 25 с ОК от общо 50 болни<sup>16</sup>; дозите са 3 по 8 Gy, като планирането на лъчевите обеми се базира на натрупване от позитронноемисионна томография с компютър-томография (ПЕТ/КТ). Облъжвани са различни области, като парааортални метастази, тазови и ингвинални рецидиви, параспинални маси, белодробни и чернодробни метастази. Средната преживяемост без прогресия е 7.8 месеца (95% CI, 4.0, 11.6); при 66% се отчита шестмесечен период без рецидив; 62% развиват далечни метастази в бели дробове и черен дроб, което подсказва необходимост от едновременно и последователно лъчехимиолечение. Авторите подчертават, че е трудно да се оцени влиянието на радиохирургичния метод при

пациенти, третирани предварително с много и различни терапевтични схеми; поносимостта е добра и не се различава от ХТ. Стартирано е фаза I проучване с радиохирургия в комбинация с *carboplatin/gemcitabine*. През 2009 г. U.S. National Institutes of Health започна фаза I проспективно проучване с радиохирургия при метастатичен и рецидивен платина-резистентен ОК, което е затворено през 2012 г. поради набирание на нисък брой болни.

Резултати са отчетени и с прилагане на интраоперативно ЛЛ (ИОЛЛ) като компонент на лечението при подобрени пациенти с рецидивиращ ОК по време на поредна операция (second-third look).<sup>18-20</sup> Отчетена е петгодишна преживяемост между 22% и 54%<sup>19-21</sup> и средна обща преживяемост от 78 месеца.<sup>18, 19</sup> Средната прилагана доза е 12 Gy (9-14 Gy) със средна преживяемост от момента на ИОЛЛ – 26 месеца.<sup>20</sup>

<b>A</b>	Палиативно лъчелечение се препоръчва при селектирани пациенти със симптоматични рецидивиращи и/или метастазиращи овариални тумори.
<b>C</b>	Палиативно стереотактично лъчелечение и радиохирургия се обсъждат при пациенти със симптоматични рецидивиращи и/или метастазиращи овариални тумори като метод с най-ниска токсичност.
<b>D</b>	Интраоперативно лъчелечение може да се обсъжда като възможен палиативен метод при локорегионален рецидив на овариални тумори след резекция и/или системна терапия.

	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ В България е възможно прилагане на триизмерно високотехнологично лъчелечение по палиативна програма.</li> <li>■ Възможни са различни режими на фракционизиране, които се определят от локализацията на рецидива, респ. на метастазите и статуса на пациента.</li> </ul>
---	--

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Choan E, et al. Effective palliative radiotherapy for symptomatic recurrent or residual ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2006; 102: 204-209
2. Oxford American Handbook of Hospice and Palliative Medicine. Ed by IBruera, E. Yennurajalingam, S. Radiotherapy and palliative care. Oxford University Press, 2011; 219-229
3. Adelson MD, et al. Palliative radiotherapy for ovarian cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987; 13: 17-21
4. May LF, et al. Palliative benefit of radiation therapy in advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1990; 37: 408-411
5. Davidson SA, et al. Limited-field radiotherapy as salvage treatment of localized persistent or recurrent epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1993; 51: 349-354
6. Corn BW, et al. Recurrent ovarian cancer: effective radiotherapeutic palliation after chemotherapy failure. *Cancer* 1994; 74: 2979-2983
7. Gelblum D, et al. Palliative benefit of external beam radiation in the management of platinum refractory epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 1998; 69: 36-41
8. Fujiwara K, et al. Local radiation therapy for localized relapsed or refractory ovarian cancer patients with or without symptoms after chemotherapy. *Intr J of Gynecological Cancer* 2002; 12 (3): 250-256
9. De Meerleer G, et al. Whole abdominopelvic radiotherapy usin intensity-modulated arc therapy in the palliative treatmentof chemotherapy-resistant ovarian cancer with bulky peritoneal disease: a single-institution experience. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2011; 79 (3): 775-781
10. Firat S, Erickson B. Selective irradiation for the treatment of recurrent ovarian carcinoma involving the vagina or rectum. *Gynecol Oncol* 2001; 80: 213-220
11. Gadducci A, et al. The clinical outcome of epithelial ovarian cancer patients with apparently isolated lymph node recurrence: a multicenter retrospective Italian study. *Gynecol Oncol* 2010; 116: 358-363
12. Yahara K, et al. Epithelial ovarian cancer: definitive radiotherapy for limited recurrence after complete remission had been achieved with aggressive front-line therapy. *J Radiat Res* 2013; 54 (2): 322-329
13. Blanchard P, et al. Isolated lymph node relapse of epithelial ovarian carcinoma: outcomes and prognostic factors. *Gynecol Oncol* 2007; 104: 41-45
14. Lee M, et al. Comparison of the efficacy and toxicity between radiotherapy and chemotherapy in nodal and isolated non nodal recurrence of ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2011; 21: 1032-1039
15. Teckie S, et al. Radiation therapy for epithelial ovarian cancer brain metastases: clinical outcomes and predictors of survival. *Radiat Oncol* 2013; 8: 36
16. Kunos C, et al. Phase II clinical trial of robotic stereotactic body radiosurgery for metastatic gynecologic malignancies. *Front Oncol* 2012; doi: 10.3389/fonc..00181
17. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Ovarian Cancer Version 2.2013. Available at: www.nccn.com
18. Gunderson LL, et al. Intraoperative radiation therapy. In Leibel S, Phillips T (eds) Textbook of Radiation Oncology. St. Louis: Elsevier, 2011
19. Haddock MG, et al. Intraoperative radiation therapy for locally advanced gynecologic malignancies. International Society of Intraoperative Radiation Therapy, 2002
20. Yap OW, et al. Intraoperative radiation therapy in recurrent ovarian cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63: 1114-1121

## 7 Най-добри поддържащи грижи

### 7.1. КОНТРОЛ НА СИМПТОМИ

*Димитър Калев, Асен Дудов*

При пациенти с овариален карцином, карцином на Фалопиева тръба и първичен перитонеален карцином, провеждащи системно противотуморно лечение или най-добри поддържащи грижи, се наблюдават симптоми на загуба на тегло, подуване на корема и асцит, безапетитие, болка, умора и дистрес.<sup>1</sup> Валидиран метод за оценката им са симптоматичните скали за качество на живот (КнЖ), които количествено и интерпретативно предоставят информация с предиктивна и прогностична стойност.<sup>2,3</sup> Обзор на 104 проучвания върху КнЖ по време на активно протувотуморно лечение показва прогностична стойност на КнЖ или на негови параметри по отношение на преживяемост.<sup>2</sup> При болни с овариален карцином най-използвани въпросници (скали) са ORTC QOL-C30 и FACT-G.<sup>4</sup> Обобщени данни показват, че КнЖ достоверно се подобрява при завършване на първична химиотерапия.<sup>3</sup> В друго лонгитудинално проучване след химиотерапия е проведено шестмесечно проследяване на депресивни симптоми, безпокойство и умора, отчитайки сигнификантно подобрене до общи нива на здрава популация.<sup>5</sup> Качеството на живот е параметър за ефективност на медикаментозно лечение и източник на информация за по-адекватни клинични, терапевтични и регулаторни решения.<sup>6</sup>

*Безапетитие и загуба на тегло.* Наблюдават се в хода на системна химиотерапия или в комплекса на горнодиспептичен синдром. Контролът им е функция на симптоматично третиране. При овариален карцином в стадии III-IV или на палиативни грижи тези симптоми са по-трайни и тежки, и могат да доведат до анорексия-кахексия синдром. В рандомизирано сравнително изпитване върху авансирани солидни тумори с анорексия-кахексия синдром, третирани 30 дни с две дози *megestrol acetate* (160 mg и 320 mg дневно), се наблюдава повишение на апетита съотв. в 55% и 68% и повишаване на телесното тегло – съотв. в 25% и 45%; при липса на отговор се препоръчва покачване на дозата до 480 mg дневно.<sup>7</sup>

*Контрол на асцит.* Голямото количество течност в перитонеалната кухина повишава интраабдоминалното налягане и предизвиква симптоми на коремна болка, задух, гадене, безапетитие, ограничена двигателна активност. При симптоматични пациенти (задух, коремна болка, гадене) се провеждат следните палиативни лечебни подходи<sup>8-12</sup>: (1) терапевтична (отбремняваща) абдоменоцентеза с еднократно източване до 5 l асцитна течност; при бързо събиране на асцит манипулацията може да се повтаря многократно през няколко дни; субституиращи венозни вливания на *Serum Glucosae* или плазма се прилагат само при дехидратирани пациенти или такива с хипотония, за да се избегне влошаване на бъбречната функция; (2) диуретична терапия с *furosemid* плюс *spironolactone* в обичайна дозировка; по-добри резултати се наблюдават при пациенти с масивни чернодробни метастази и албуминов градиент серум/асцит > 11 g/l; (3) перитонеално-венозен шънт; (4) трифункционално хибридно пълх-мишка антитяло – *catumaxomab (Removab)* е специфично насочено за прицелна имунотерапия чрез интраперитонеално приложение при малигнен асцит, позитивен за EpCAM (epithelial cell adhesion molecule); отчита се сигнификантно подобряване на преживяемост без

коремна пункция и качеството на живот чрез редуциране на симптоми от асцит<sup>12</sup>; (5) интраперитонеална имунотерапия с  $\alpha$ - или  $\beta$ -*interferon*, тумор-некротизиращ фактор (TNF), радиоизотопи (в стадий на експериментални или фаза I проучвания), не се прилагат в практиката; (6) хипертермична интраперитонеална химиотерапия (HIPEC), самостоятелно или в комбинация с циторедуктивна хирургия, е с недоказан ефект поради липса на рандомизирани проучвания с голям брой пациенти.<sup>13</sup>

**Карциномна болка.** Среща се при 80% от метастазирали солидни тумори, а активното противотуморно лечение (хирургично и химиотерапия) е причина за симптома при 20% от пациентите. Оценката на болковия синдром се осъществява с числови и визуални скали (NRS и VAS).<sup>14</sup> Лечението на хронична карциномна болка следва общоприети правила (тристъпален подход на Световна здравна организация, WHO): слаба болка подлежи на контрол с *paracetamol* и нестрероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), умерена болка – третиране със слаби опиати и силна болка – контрол със силни опиатни анагетичи. При невропатична болка, резистентна към опиати, се добавят коаналгетичи.<sup>15</sup>

**Карциномна умора.** Обикновено е свързана с наличие на болка, анемия, емоционален дистрес, проблеми със съня, нарушения на хранене, коморбидност и др.<sup>16</sup> При карцином на палиативни грижи симптомът се среща в над 50% и е комбиниран с анорексия-кахексия синдром, проблеми с хранене и сън.<sup>16</sup> Медикаментозното третиране с психостимуланти не води до подобрени резултати, много по-полезни са психологични интервенции. В рандомизирано плацебо-контролирано проучване петнадесетдневно то прилагане на *dexamethasone* (два пъти по 4 mg дневно Р.О.) достоверно редуцира умората, свързана с карцином.<sup>17</sup>

**Карциномен дистрес.** Дефинира се като прояви на психосоциални, психиатрични или емоционални дисфункции, резултат на наличие, разпространение, лечение или невъзможност за лечение на злокачествена болест. Оценката му се осъществява със специфични скали и най-добре се реализира от специалисти онкопсихолози, психиатри и социални работници. В зависимост от степените си на проява, повлиява се благоприятно от психотерапевтична и медикаментозна терапия.<sup>18</sup>

<b>A</b>	За лекарствено обезболяване и контрол на болка се препоръчва общоприетият тристъпален подход на Световна здравна организация (WHO).
<b>B</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ При анорексия и загуба на тегло се препоръчва приложение на <i>megestrol acetate</i> и <i>medroxyprogesteron acetate</i>.</li> <li>■ При умора, свързана с карцином, се препоръчва петнадесетдневен курс с <i>dexamethasone</i> (при липса на контраиндикации).</li> <li>■ За контрол на асцит, позитивен за епителноклетъчна адхезионна молекула (EpCAM), лечение на избор е интраперитонеално приложение на <i>catumaxomab</i> (<i>Removab</i>).</li> </ul>

**D**

При симптоматични пациенти с асцит палиативно се препоръчват повтарящи се абдоменоцентези или добавяне на диуретична терапия (*furosemid* плус *spironolactone* в стандартни дози).



Качеството на живот и контролът на симптоми са ключов елемент от цялостната терапевтична стратегия и трябва да се обсъждат от мулти-дисциплинарен екип.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Stavraka C, et al. A study of symptoms described by ovarian cancer survivors. *Gynecol Oncol* 2012; 125 (1): 59-64
2. Coons SJ. Health-related quality of life: let's measure and report it appropriately. *Clin Ther* 2007, 29: 2746-2747
3. Montazeri A. Quality of life data as prognostic indicators of survival in cancer patients: an overview of the literature from 1982 to 2008. *Health and Quality of Life Outcomes* 2009; 7: 102-118
4. Hess LM, Stehman FB. State of the science in ovarian cancer quality of life research: a systematic review. *In J Gynecol Cancer* 2012; 22(7): 1273-1280
5. Meraner V, et al. Monitoring physical and psychosocial symptom trajectories in ovarian cancer patients receiving chemotherapy. *BMC Cancer* 2012; 28 (12): 77
6. US Food and Drug Administration: Guidance for industry on patient-reported outcome measures: use in medical product development to support labeling claims. <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/dockets/06d0044/06d0044.htm>
7. Gebbia V, et al. Prospective randomised trial of two dose levels of megestrol acetate in the management of anorexia-cachexia syndrome in patients with metastatic cancer. *Br J Cancer* 1996; 73 (12): 1576-1580
8. Becker G, et al. Malignant ascites: Systematic review and guideline for treatment. *Eur J Cancer* 2006; 42: 589-597.
9. Smith EM, Jayson GC. The current and future management of malignant ascites. *Clin Oncol* 2003; 15: 59-72.
10. Stephenson J, Gilbert J. The development of clinical guidelines on paracentesis for ascites related to malignancy. *Palliat Med* 2002; 16: 213-218.
11. McNamara P. Paracentesis – an effective method of symptom control in the palliative care setting? *Palliat Med* 2000; 14: 62-64.
12. Bockemeyer C. Catumaxomab – trivalent anti-EpCAM antibody used to treat malignant ascites. *Expert Opin Biol Ther* 2010; 10 (8): 1259-1269
13. Barni S, et al. A novel perspective for an orphan problem: Old and new drugs for the medical management of malignant ascites. *Crit Rev Oncol/Hematol* 2010; doi:10.1016/j.critrevonc.2010.07.016
14. Jost L, Roila F. ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2010; 21 (Suppl. 5): v257-260.

15. Fallon M, et al. Principles of control of cancer pain. *BMJ* 2006; 332:1022-1024.
16. Cancer-related fatigue. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, v. 1.2014. Available at: [www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/fatigue.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/fatigue.pdf)
17. Yennurajalingam S, et al. Dexamethasone (DM) for cancer-related fatigue: A double-blinded, randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol* 2012; 30 (Suppl.; Abstr. 9002)
18. Distress-management. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, v. 2.2013. Available at: [www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/distress.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/distress.pdf)



## 8 Последващо наблюдение

### 8.1. АЛГОРИТЪМ ЗА ПОСЛЕДВАЩО НАБЛЮДЕНИЕ

*Димитър Калев, Красимир Койнов*

**Последващо наблюдение при епителен овариален карцином.** През 2011 г. Международната група за гинекологичен рак (GCIg) публикува консенсусно становище за критериите, по които в хода на следоперативно проследяване се дефинират понятията *рецидив/прогресия*: (i) според Критерии за оценка на отговор при солидни тумори (RECIST 1.1) и (ii) според серумния туморен маркер CA125.<sup>1</sup> Пациентите се стратифицират в три подкатегории на прогресия: (A) пациенти с предварително повишен CA125 и следоперативно нормализиране, при които трябва да се докаже нарастване, по-голямо или равно на два пъти над горна референтна граница, установено с две измервания през минимум една седмица; (B) пациенти с предварително повишен CA125, но без следоперативно нормализиране, при които трябва да се докаже нарастване, по-голямо или равно на два пъти над надира, установено с две измервания през минимум една седмица; (C) пациенти с CA125 в референтни граници преди лечение, при които трябва да се докаже нарастване, по-голямо или равно на два пъти над горна референтна граница, установено с две измервания през минимум една седмица (Табл. 1). Клиничните признаци за рецидив/прогресия са тазова болка, подуване на корема, безапетитие, загуба на

тегло, умора и др.<sup>2</sup> Повечето международни ръководства препоръчват двугодишно проследяване на GCIg-критериите през 3 месеца, след което се продължава през 6 месеца в течение на 4-5 години или до прогресия.<sup>3</sup> Редовният мониторинг гарантира своевременно начало на втора линия лечение или при нарастване на серумния CA125, или при поява на клинични доказателства за рецидив; сравняването на ефективността ѝ при двете различни основания за стартиране (проучване OV05-EORTC 55955) не открива достоверни предимства за общата преживяемост, въпреки забавяне със средно 4.8 месеца ( $p = 0.09$ ).<sup>4</sup> Ритмичното проследяване на CA125 осигурява започване на трета линия лечение средно с 4.6 месеца по-рано, но влошава качеството на живот с повече химиотерапия; интерпретацията на тези данни позволява забавяне на началото на поредната линия до поява на клинични симптоми, особено когато туморният обем, оценен чрез компютър-томография на корем и малък таз, е малък.<sup>3,4</sup> Показанията за повторна хирургична циторедукция се определят чрез позитронноемисионна томография/компютър-томография (PET/CT), която селектира пациенти с допълнителни места на разпространение на болестта, индицирани или контраиндицирани за оперативни интервенции.<sup>3</sup> При случаи с хирургия, запазваща фертилитета, може да се прилага проследяване с ултразвуково изследване.<sup>2</sup> Самостоятелната биохимична прогресия (нарастване на серумния CA125 без клинични и образни признаци) след платина-базирана химиотерапия (платина-резистентност) се повлиява от ендокринна терапия с *tamoxifen*, постигайки средна продължителност на отговор – 4.4 месеца и степен на обективен отговор – 13%.<sup>5</sup>

**Последващо наблюдение при рядко срещани хистологични типове на овариален карцином.** Тази категория неепителни тумори включва малигнени герминативноклетъчни неоплазми, карциносаркоми и малигнени стромални тумори на половата връв.

Пациенти с малигнени герминативноклетъчни тумори (МГКТ) и пълен клиничен отговор подлежат на двегодишно мониториране на серумни нива на туморните маркери AFP и В-HCG (при изходно повишение) през 2-4 месеца.<sup>2</sup> Проследяването при останалите редки хистологични подтипове не се различава от алгоритъма при епителен овариален карцином.

*Последващо наблюдение при овариални тумори с нисък малигнен потенциал.* Международните ръководства препоръчват ритъм на проследяващи визити през 3-6 месеца в продължение на 5 години, задължително включващи измерване на серумен СА125 и ултразвуково изследване (след хирургия, запазваща фертилитета).<sup>2</sup> Пациенти, преминали детеродна възраст, подлежат на обсъждане за хирургия в пълен обем.<sup>6</sup>

<b>A</b>	При малигнени овариални тумори, карцином на Фалопиева тръба и първичен перитонеален карцином се препоръчва последващо проследяване съгласно критериите на GCIG 2011 (през 3 месеца първите две години и през 6 месеца в следващите четири-пет години).
<b>B</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ За последващо проследяване на герминативноклетъчни овариални неоплазми с пълен клиничен отговор се препоръчва мониториране на серумните маркери AFP и β-HCG – две години през 2-4 месеца.</li> <li>■ За последващо проследяване на овариални тумори с гранична малигненост се препоръчва петгодишно проследяване на серумен СА125 през 3-6 месеца и обсъждане за радикална хирургия след завършване на репродуктивните планове.</li> <li>■ При самостоятелна биохимична прогресия при пациенти с платина-резистентни тумори може да се обсъжда ендокринна терапия с <i>tamoxifen</i>.</li> <li>■ За селектиране на пациенти, показани за вторична циторедуктивна хирургия, се препоръчва образно изследване с мултидетекторна компютър-томография, магнитнорезонансна томография или позитронноемисионна томография/компютър-томография.</li> <li>■ При самостоятелна биохимична прогресия не се препоръчва незабавно лекарствено лечение преди да се манифестират клинични и образни признаци за рецидив/прогресия.</li> </ul>


	<i>Адекватното проследяване на пациенти с епителни и редки овариални малигнени тумори изисква стриктно спазване на алгоритъма за проследяващи визити и прилагане на RECIST и GCIG критериите.</i>
---	---

Таблица 1. Дефиниране на прогресия при овариален карцином след първа линия терапия (по GCIG).<sup>1</sup>

Подкатегории	RECIST Мерима/немерима болест	CA125
А	<p>Сравнено с изходно измерване (най-малък сбор при изследване, по-ниско от изходното), нарастване <math>\geq 20\%</math> на сбора от диаметрите на лезиите</p> <p><i>или</i></p> <p>Всяка нова лезия (мерима или немерима)</p> <p><i>или</i></p> <p>Недвусмислено нарастване на нетаргетна лезия</p> <p>Дата на прогресия на болестта (PD): дата на документиране на нарастване или на поява на нова лезия</p>	<p>CA125 <math>\geq 2</math> x горна референтна граница (ГРГ), документирана в 2 измервания</p> <p>Дата на прогресия на болестта (PD): първа дата на нарастване на CA125 до <math>\geq 2</math> x горна граница на допустимата област (ГДО)</p>
В	Като в подкатегория А	<p>CA125 <math>\geq 2</math> x стойност на надира в 2 измервания</p> <p>Дата на прогресия на болестта (PD): първа дата на нарастване на CA125 до <math>\geq 2</math> x стойност на надира</p>
С	Като в подкатегория А	Като в подкатегория А

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Rustin GJ, et al. Definitions for response and progression in ovarian cancer clinical trials incorporating RECIST 1.1 and CA-125 agreed by the Gynecological Cancer Intergroup (GCIg). *Int J Gynecol Cancer* 2011; 21: 419-423
2. Ovarian Cancer. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, v. 2.2014. Available at: [www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp#ovarian](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#ovarian)
3. Ledermann JA, et al. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013; 24 (Suppl. 6): vi24-32
4. Rustin GJ, et al. A randomized trial in ovarian cancer (OC) of early treatment of relapse based on CA125 level alone versus delayed treatment based on conventional clinical indicators (MRC OV05/EORTC 55955 trials). *J Clin Oncol* (Meeting Abstracts) 2009; 27 (18s): 1
5. Markman M, et al. Use of tamoxifen in asymptomatic patients with recurrent small-volume ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2004; 93: 390-393
6. Fischerova D, et al. Diagnosis, treatment, and follow-up of borderline ovarian tumors. *Oncologist* 2012; 17: 1515-1533

## 8.2. ПОВЕДЕНИЕ ПРИ БИОХИМИЧНА ПРОГРЕСИЯ

*Яна Бочева, Веселина Колева*

**Дефиниция за биохимична прогресия.** Основна роля на СА125 като туморен маркер е проследяването на пациенти с овариален карцином (ОК). В идеалния вариант маркерът би следвало да спадне до нормални стойности след хирургично и системно лечение. Според ръководството на NCCN биохимичната прогресия се дефинира като потвърдено с двукратно измерване (през интервал от поне 1 седмица) увеличение в концентрацията на СА125, без образни данни за наличие на болест и без клинични симптоми. За дата на прогресията се счита датата, на която е документирано повишение за първи път. Международната група за гинекологичен карцином (GCIg) препоръчва следните критерии за дефиниране на прогресия въз основа на серийни измервания на концентрации на СА125<sup>1</sup>: (1) пациенти с начално увеличени стойности и нормализиране на стойностите по време на терапия трябва да покажат повишение  $\geq 2$  x горна референтна граница в две последователни измервания през интервал от поне една седмица; (2) пациенти с начално увеличени стойности, които не се нормализират по време на терапия, трябва да покажат повишение  $\geq 2$  x най-ниска достигната стойност (надир) в две последователни измервания през интервал от поне една седмица; (3) пациенти, при които стойностите на СА125 са увеличени спрямо най-ниско откриваната концентрация в две последователни измервания; интервалът между двете определяния е препоръчително да бъде поне една седмица; (4) пациенти с начално неувеличени стойности, при които се наблюдава повишение  $\geq 2$  x горна референтна граница в две последователни измервания през интервал от поне една седмица.

По отношение на мониторирането на терапията няма единодушие, що се касае до формулировките за прогресия и добър терапевтичен отговор. Според NACB снижение на стойностите на маркера под 50% от изходните и задържането му поне четири седмици е индикативно за терапевтичен отговор, но с уговорката, че изходната стойност е поне два пъти над нормата. Прогресия, от своя страна, се приема при двукратно увеличаване на стойностите на маркера, което е свързано с почти 90% неуспех на лечение.<sup>2</sup>

Сериозно предизвикателство към смисъла от мониториране на маркера поставя рандомизирано мултицентрово европейско проучване на *Rustin et al*, което третира ползата за рецидив на пациентки с ОК след първично лечение; резултатите посочват, че ранният старт на системно лечение за рецидив на база повишени нива на СА125 при безсимптомни пациенти не подобрява преживяемостта и води до понижено качество на живот.<sup>3</sup> Основни аргументи на NCCN и SGO срещу резултатите на проучването са липса на алтернатива на системно лечение, например вторична циторедуктивна хирургия или други опити за дефинитивно лечение, както и липса на стандартизация в провежданата химиотерапия, т.е. липсата на рандомизация за терапевтична стратегия и възможности за вариации в крайния резултат.<sup>4,5</sup> Независимо от по-лошата прогноза при рецидив след първична хирургия и системна терапия, търсенето на рецидиви чрез мониториране на СА125 е основно за детекция на операбилни рецидиви и възможност за вторична циторедукция. Търсенето на рецидиви при високи стойности на СА125 включва както общ и локален физикален преглед, така и конвенционални образни изследвания, като абдоминална ехография, компютър-томография (КТ) на корем и малък таз или магнитнорезонансна томография (МРТ).<sup>6</sup> Повишението на нивата на

СА125 при проследяване е предшественик на образен или клиничен рецидив в 59-96% от случаите<sup>6</sup>, като чувствителността на теста за наличие на рецидив е силно зависима от верификационния метод. След въвеждане на позитронноемисионна томография с компютър-томография (ПЕТ/КТ) става ясно, че моделът на метастазиране при ОК не включва само облигатно перитонеално ангажиране, но и доста по широка „география“, включително на локализации над диафрагма.<sup>7</sup> Навлизането на FDG ПЕТ/КТ въведе нови стандарти за оценка, специално при пациенти с повишени нива на СА125 при проследяване. Докато чувствителността на КТ за детекция на рецидиви варира от 40% до 90% при специфичност 50-98%, то чувствителността на FDG ПЕТ/КТ достига до 73-100% при специфичност 60-100%. Комбинацията от СА125 и FDG ПЕТ/КТ реализира чувствителност от 98%.<sup>6</sup> На практика липсата на локализация на патологичен процес от конвенционални образни изследвания при високи нива на СА125 не означава по никакъв начин липса на рецидив.<sup>7-9</sup> Високи стойности на СА125 без конвенционално образно потвърждение предшества клиничната изява с 2-6 месеца.<sup>3</sup> Това важи основно за перитонеално ангажиране, като локализация с директни прояви от съпътстващ асцит, но не може да се отнесе към по-конвенционални локализации като нодално ангажиране, изявяващи се при значителен обем и вече авансирала болест. Представените

данни налагат тезата, че високите нива на СА125 при проследяване са силно прогностични за рецидив, независимо от липса на конвенционално потвърждение. Търсенето и локализирането на рецидив с ПЕТ/КТ е оправдано както за диагностициране и обективизиране на рецидива, така и за селектиране на кандидати за вторична хирургия, особено в случаи на солитарни екстраперитонеални огнища и независимо от липса на симптоми и локализация.

**Поведение при биохимична прогресия.** Пациенти, неполучавали химиотерапия, при които в хода на клинична ремисия се регистрират повишаващи се нива на СА125, следва да бъдат третирани като новодиагностицирани, т.е. да преминат образни (вкл. ПЕТ/КТ) и клинични изследвания за доказване на рецидив и да получат първично лечение. Пациенти, лекувани с химиотерапия и серийно повишаващи се нива на СА125 (т.нар. биохимичен рецидив) следва да преминат образни (вкл. ПЕТ/КТ) изследвания и могат да стартират незабавно системна терапия, да бъдат включени в клинично изпитване или да изчакат до поява на клинични симптоми (най-често между 2 и 6 месеца). Счита се, че незабавният старт на системна терапия при биохимичен рецидив няма предимства, поради което се препоръва от NCCN с ниво на доказателственост 2B.<sup>4-5</sup>

**В**

- При пациенти, не получаващи химиотерапия, при които в хода на клинична ремисия се регистрират повишаващи се нива на СА125, се препоръчват образни и клинични изследвания за доказване на рецидив и обсъждане за последващо лечение.
- При пациенти, лекувани с химиотерапия, със серийно повишаващи се нива на СА125 се препоръчват образни и клинични изследвания и при негативни резултати – обсъждане за незабавна системна терапия, включване в клинично изпитване или отлагане на лечението до поява на клинични симптоми.
- При пациенти с неметастатичен овариален карцином, серийно повишаващи се нива на СА125 и негативни конвенционални образни и клинични изследвания се препоръчва провеждане на FDG ПЕТ/КТ за доказване на рецидив и обсъждане на промяна на терапевтичната стратегия.



- При регистриране на абнормни или повишаващи се серумни нива на мониториранни туморни маркери (СА125, AFP и  $\beta$ -HCG) следва да се извърши повторение на изследването в рамките на 1-4 седмици, за да бъде дефинирано като биохимична прогресия.
- В рамките на проследяване на пациент с овариален карцином следва да се използва един и същ аналитичен метод и клинични лаборатории, работещи според стандартите за външен и вътрешен качествен контрол.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Rustin GJ, et al. Definitions for response and progression in ovarian cancer clinical trials incorporating RECIST 1.1 and CA 125 agreed by the Gynecological Cancer Intergroup (GCIG). *Intern J Gynecol Cancer* 2011; 21: 419-23
2. Sturgeon C, et al. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines for use of tumor markers in testicular, prostate, colorectal, breast, and ovarian cancers. *Clinical Chemistry* 2008; 54: 12 e11-e79
3. Rustin G, et al. Early versus delayed treatment of relapsed ovarian cancer (MRC OV05/EORTC 55955): a randomised trial. *Lancet* 2010; 376: 1155-1163
4. NCCN Clinical practice guidelines in oncology. Ovarian Cancer v 2.2014. Available at: [www.nccn.org](http://www.nccn.org)
5. Society of Gynecologic Oncologists Statement on Use of CA125 for Monitoring Ovarian Cancer, 2009; Available at: [www.sgo.org](http://www.sgo.org)
6. Gadduchi A, Cosio S. Surveillance of patients after initial treatment of ovarian cancer. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2009; 71: 43-52
7. Fulham M, et al. The impact of PET-CT in suspected recurrent ovarian cancer: A prospective multi-centre study as part of the Australian PET Data Collection Project. *J Nucl Med* 2007; 48 (Suppl. 2): 88P



8. Bilici A, et al. Clinical value of FDG PET/CT in the diagnosis of suspected recurrent ovarian cancer: is there an impact of FDG PET/CT on patient management? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010; 37: 1259-1269
9. Bochev P, et al. 18F-FDG PET/CT in patients, treated for ovarian cancer, with elevated CA125 levels but no evidence of recurrence on conventional imaging. *Akush Ginekol* (Sofia) 2012; 51 (1): 18-27

### **8.3. ПРИДЪРЖАНЕ КЪМ МЕДИЦИНСКИ СТАНДАРТИ, ОСНОВАНИ НА ДОКАЗАТЕЛСТВА – ОЦЕНКА И КОНТРОЛ**

*Златица Петрова, Надя Димитрова*

Въпреки напредъка в диагностиката, лечението и познаването на болестта, пациентите с овариален карцином (ОК) имат сравнително ниска преживяемост. Според последни публикувани данни за Европа<sup>1</sup> петгодишната преживяемост е 38% и варира от 31% в Обединеното кралство и Ирландия до 41% в Северна Европа. Не се наблюдава значимо подобряване на преживяемостта, освен в Източна Европа, където петгодишната преживяемост се увеличава от 32% през периода 1999-2002 г. до 36% през 2005-2007 г. В България тя е 33.4%, за диагностицираните с ОК през 2000-2007 г. Сред основните фактори, които влияят върху преживяемостта на пациентите, е и придържането към медицинските стандарти за лечение – факт, който мотивира онкологичните общества да разработват, актуализират и да следят за спазването на стандарти за диагностика и лечение, основани на доказателства.<sup>2,3</sup> Придържането към приетите стандарти зависи от здравната политика, опита и мотивацията на лекарите, сътрудничеството от страна на пациенти и наличието на необходими ресурси.

**Степен на придържане към медицински стандарти.** Степента на спазване на стандартите се оценява чрез валидирани индикатори и бенчмаркинг анализ, които осигуряват до голяма степен сравнимост на резултатите между отделни лечебни заведения, медицински екипи или региони.<sup>4, 9, 14</sup> Индикаторите трябва да са съобразени както с приетите медицински стандарти, така и със специфичните особености в организацията на медицинското обслужване в съответната държава и достъпната информация, да са съгласувани с експертите в диагностиката, лечението и проследяването на

пациенти, да са лесни за интерпретация и да са полезни при необходимост от вземане на решение.

Аспекти, които се анализират при оценка на степен на придържане към медицински стандарти за ОК, са: <sup>5, 8, 10-12</sup> (1) извършени предоперативни диагностични процедури – образно изследване (КТ или МРТ), серумен СА125; (2) определен хистологичен тип и грейдинг на тумора; (3) определен стадий; (4) проведено хирургично лечение – според изискванията за съответния стадий; (5) проведена химиотерапия – пред- или следоперативна, според изискванията за съответния стадий; (6) проведена таргетна терапия – според изискванията за съответния стадий. По-детайлно могат да се разглеждат и отделни извършени видове хирургични процедури (диагностични и лечебни, вкл. лимфна дисекция), както и приложени медикаменти (брой цикли, продължителност) за системна терапия, изисквани от стандарта. Индикатори за оценка са относителни дялове (%) на пациенти, при които е изпълнен съответния аспект, от всички подлежащи.


**Резултати от спазване на медицински стандарти.** Освен степен на придържане към стандарти, на оценка подлежат и резултатите от спазването им, за което, като подходящи индикатори, може да се използват: <sup>5-13</sup> (1) краткосрочни индикатори: усложнения до 30 дни след лечението (сепсис, тромбоемболия, сърдечносъдови, др.), вътреболничен леталитет, леталитет до 30 дни или до 3 месеца след лечение, болничен престой, стойност на лечение, рехоспитализации; (2) дългосрочни индикатори: обща преживяемост, преживяемост без болест, честота на рецидиви, средно време до рецидив, преживяемост след лечение на рецидив. Фактори, които влияят и трябва да се вземат предвид при оценка на резултати от спазването на стандартите, са<sup>5-12</sup>: (1) възраст на пациентите; обръщаемост/ползване на отделни групи; (2) стадий, в който

е диагностицирана болестта; от кого е диагностицирана (ОПЛ, специалист, БЛЗ); (3) време от диагностициране до започване на лечение; (4) хистологичен вид и грейдинг на тумора; (5) клиникобиологични характеристики – резидуален тумор след операция, кръвозагуба, продължителност на операция, наличие на асцит, серумни нива на СА125, пърформанс статус, последователност на проведени видове лечения и др.; (6) вид на лечебно заведение (специализирана онкологична, университетска, многопрофилна или друга болница); (7) обем дейност (брой лекувани годишно) на лечебното заведение

или лекуващия екип/лекар; (8) здравноосигурителен статус на пациентите; (9) демографски и социалноикономически фактори; (10) достъп, мобилност на пациентите; (11) удовлетвореност на пациентите.

Интерпретацията на резултатите от оценката трябва да е внимателна и да става в контекста на цялостната организация на медицинското обслужване, като се има предвид, че може да има и фактори, чието действие не може да се измери.

С	Оценката на придържане към медицински стандарти идентифицира различия между региони на местоживеене, лечебни заведения и групи от болни, чието влияние върху преживяемостта или други резултати от лечението се препоръчва да бъде допълнително изследвано, за да се прецени нуждата от подобрение на грижата за пациентите в съответна област.
D	За анализирани модели на терапевтично поведение, резултати от лечение и изчисляване на сравними индикатори за оценка на придържане към медицински стандарти се изисква качествена информационна инфраструктура и експертен екип от изследователи.

	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ <i>Интерпретацията на резултатите от преценката следва да бъде точна и обективна и да става в контекста на цялостната организация на медицинското обслужване.</i></li> <li>■ <i>За подобрение на качеството на медицинските грижи и преживяемостта на пациентите с овариален карцином следва да се извършва непрекъснато мониториране, оценка и анализ на методите на диагностика и лечение според препоръките на ръководството, основано на доказателства.</i></li> <li>■ <i>Добрата клинична практиката трябва да бъде съчетание от медицина, основана на доказателства, от клинична експертиза и от спазване на правата на пациентите.</i></li> </ul>
---	---

**ЛИТЕРАТУРА**

1. De Angelis R, et al. Cancer survival in Europe in the first decade of the 21st century: results of the EUROCARE-5 study. *Lancet Oncol* 2013; Available at: [www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(13\)70546-1/abstract](http://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(13)70546-1/abstract)
2. Ledermann JA, et al. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013; 24 (6): vi24-vi32,
3. NCCN Guidelines. Ovarian Cancer Including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer. Version 2.2013; Available at: [www.nccn.org](http://www.nccn.org)
4. Lipscomb J, et al. Comparing cancer care, outcomes, and costs across health systems: charting the course. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2013; 46: 124-130
5. Bristow RE, et al. Impact of surgeon and hospital ovarian cancer surgical case volume on in-hospital mortality and related short-term outcomes. *Gyn Oncol* 2009; 115: 334-338
6. Bristow RE. Predicting surgical outcome for advanced ovarian cancer, surgical standards of care, and the concept of kaizen. *Gyn Oncol* 2009; 112: 1-3
7. Bristow RE, et al. Cytoreductive surgery for recurrent ovarian cancer: A meta-analysis. *Gyn Oncol* 2009; 112: 265-274
8. Bristow RE, et al. The National Cancer Database report on advanced-stage epithelial ovarian cancer: Impact of hospital surgical case volume on overall survival and surgical treatment paradigm. *Gyn Oncol* 2010; 118: 262-267
9. Van de Laar R, et al. External validation of three prognostic models for overall survival in patients with advanced-stage epithelial ovarian cancer. *Brit J Cancer* 2014; 110: 42-48
10. Phippen NT, et al. Surgical outcome and national comprehensive cancer network compliance in advanced ovarian cancer surgery in a low volume military treatment facility. *Gyn Oncol* 2013; 131: 158-162
11. Bristow RE, et al. Adherence to treatment guidelines for ovarian cancer as a measure of quality care. *Ostet Gynecol* 2013; 121 (6): 1226-1234
12. Bristow RE, et al. Disparities in ovarian cancer care quality and survival according to race and socioeconomic status. *J Natl Cancer Inst* 2013; 105 (11): 823-832
13. Aletti, et al. A new frontier for quality of care in gynecologic oncology surgery: Multi-Institutional assessment of short-term outcomes for ovarian cancer using a risk-adjusted model. *Gyn Oncol* 2007; 107: 99-106
14. Malin JL, et al. Results of the National Initiative for Cancer Care Quality: How can we improve the quality of cancer care in the United States? *J Clin Oncol* 2006; 24 (4): 626-634

© Асен Дудов, Александър Юлианов, Благовест Пехливанов, Божидар Славчев, Боян Балев, Валентин Иванов, Весела Иванова, Веселина Колева, Виктор Златков, Галина Куртева, Галина Чакалова, Григор Горчев, Димитър Калев, Драга Тончева, Елица Енчева, Златица Петрова, Ирена Костадинова, Ирина Трифонова, Красимир Койнов, Красимир Неद्याлков, Лилия Гочева, Милка Георгиева, Милчо Минчев, Надя Димитрова, Павел Бочев, Петър Генев, Румен Димитров, Светлана Христова, Славчо Томов, Стефан Иванов, Татяна Хаджиева, Чавдар Цветков, Яна Бочева – автори, 2014

© Димитър КАЛЕВ – редактор, 2014

© Арт Трейсър ООД – издател, 2014

© www.more-conference.com – официален сайт, МОРЕ 2014

## **ПОВЕДЕНИЕ ПРИ ОВАРИАЛЕН КАРЦИНОМ**

**включително карцином на Фалопиева тръба и първичен перитонеален карцином**

клинично ръководство, основано на доказателства

Графично оформление: *Петър Желев*

Издател: Арт Трейсър ООД, Варна, ул. Любен Каравелов 79

Варна, 2014

ISBN 978-619-7094-12-1





Сканирай, за да прочетеш  
на мобилното си устройство

