

КЛИНИЧНО ПОВЕДЕНИЕ ПРИ ОВАРИАЛЕН КАРЦИНОМ

ТЕКСТОВЕ ЗА ПРОДЪЛЖАВАЩО МЕДИЦИНСКО ОБУЧЕНИЕ



УЧЕБНА
КНИГА
2014

**КЛИНИЧНО
ПОВЕДЕНИЕ
ПРИ ОВАРИАЛЕН
КАРЦИНОМ**

ТЕКСТОВЕ ЗА ПРОДЪЛЖАВАЩО
МЕДИЦИНСКО ОБУЧЕНИЕ

*Под редакцията на
доц. д-р Димитър КАЛЕВ, д.м.*



АРТ ТРЕЙСЪР

Варна, 2014

**БЪЛГАРСКО
ОНКОЛОГИЧНО
ДРУЖЕСТВО**



**МЕДИЦИНСКИ
УНИВЕРСИТЕТ
ВАРНА**



**УМБАЛ
"СВ. МАРИНА"
ВАРНА**

*МОРЕ 2014 благодаря на Novartis, Roche, GSK,
Astra Zeneca и Astellas
за подкрепата в издаването на тази учебна книга*

© Александър Герасимов, Александър Юлиянов, Благовест Пехливанов, Божидар Славчев, Весела Иванова, Виктор Златков, Виолета Маринова, Галина Куртева, Галина Чакалова, Генка Петрова, Григор Горчев, Гюлер Солакова, Десислава Стоева, Драга Тончева, Екатерина Виткова, Елена Атанасова, Елица Енчева, Желязко Арабаджиев, Златица Петрова, Ирена Костадинова, Ирина Трифонова, Каролина Горанова, Красимир Койнов, Красимир Недялков, Лилия Гочева, Мария Иванова, Милка Георгиева, Милчо Минчев, Надя Димитрова, Наталия Чилингинова, Павел Бочев, Петя Костова, Радостина Въжарова, Румен Димитров, Светлана Христова, Славчо Томов, Соня Сергиева, Стефан Иванов, Татяна Хаджиева, Теодора Караниколова – автори, 2014

© Димитър Калев – съставител и редактор, 2014

© АРТ ТРЕЙСЪР – издател, 2014

ISBN 978-619-7094-11-4

www.more-conference.com – официален сайт на МОРЕ 2014

ВЪВЕДЕНИЕ

Тази книга е част от работата на Националния експертен борд за поведение при овариален карцином, карцином на Фалопиева тръба и първичен перитонеален карцином, *МОРЕ 2014*. Замислена е като сборник от статии в стил *State of the Art*. Главната ѝ цел е да достигне до българските лекари, практикуващи онкология, и да послужи за тяхното продължаващо медицинско обучение (Continuing Medical Education).

Съдържанието на Учебната книга включва двайсет и шест статии върху патогенеза, молекулярно типизиране, скрининг, диагностика и лечение на пациенти с овариални тумори. Всички авторски текстове провеждат и налагат определен стил на онкологично мислене – медицина, основана на доказателства, с прецизно дефинирани степени на препоръчителност. Идеалният модел пред локалните възможности, експертното становище пред финансово-политическата конюнктура – това е кредо на авторите в тази книга. Освен образователна, текстовете притежават и възпитателна функция – да вложат в социалното съзнание и в организацията на здравеопазване уважение към лидерската роля на националните експерти по онкология.

Учебната книга на Петата национална конференция *МОРЕ 2014* е работена и се публикува паралелно с *Националното ръководство за клинично поведение при овариален карцином* и в известен смисъл обогатява неговото съдържание. И двата документа добавят към българската клинична онкология неща, които читателят може да приложи и провери в ежедневната клинична практика.

доц. д-р Димитър Калев
Председател на Организационен комитет МОРЕ 2014

СЪДЪРЖАНИЕ

СЪВРЕМЕННИ КОНЦЕПЦИИ ЗА ПРОИЗХОД И ПАТОГЕНЕЗА НА ОВАРИАЛЕН КАРЦИНОМ

д-р Весела Иванова, дм

11

ПРЕДИКЦИЯ НА ФАМИЛЕН РИСК И ГЕНЕТИЧНИ МАРКЕРИ ПРИ ОВАРИАЛЕН КАРЦИНОМ

*проф. д-р Драга Тончева, дбн
д-р Радостина Въжарова*

25

ОПОРТЮНИСТИЧЕН СКРИНИНГ ЗА ОВАРИАЛЕН КАРЦИНОМ – КОНТИНГЕНТИ, МЕТОДИ, СЪВРЕМЕННИ АЛГОРИТМИ

проф. д-р Галина Чакалова, дмн

43

ПРЕДИКТИВНИ МОДЕЛИ В ХИСТОЛОГИЧНОТО СУБТИПИЗИРАНЕ НА ОВАРИАЛЕН КАРЦИНОМ

д-р Весела Иванова, дм

51

МОДЕЛИ ЗА БИОЛОГИЧНА СУБКЛАСИФИКАЦИЯ НА ОВАРИАЛЕН КАРЦИНОМ

доц. Милка Георгиева, дбн

67

ИМУНОЛОГИЯ И ИМУНОТЕРАПИЯ НА ОВАРИАЛЕН КАРЦИНОМ

проф. д-р Милчо Минчев, дмн

77

ВЪЗМОЖНОСТИ И ГРАНИЦИ НА ТРАНСВАГИНАЛНИЯ УЛТРАЗВУК ПРИ ОВАРИАЛНИ ТУМОРИ

доц. д-р Румен Димитров, дм

99

РОЛЯ НА ПОЗИТРОННОЕМИСИОННА ТОМОГРАФИЯ/КОМПЮТЪР-ТОМОГРАФИЯ (ПЕТ/КТ) ПРИ СТАДИРАНЕ, РЕСТАДИРАНЕ И ОЦЕНКА НА ТЕРАПЕВТИЧНИЯ ОТГОВОР ПРИ ОВАРИАЛЕН КАРЦИНОМ

*проф. д-р Ирена Костадинова, дмн
доц. д-р Павел Бочев, дм*

113

СПЕСТ-СТ С ^{99m}Tc -ЕС20 ПРИ ОВАРИАЛНИ ТУМОРИ, ЕКСПРЕСИРАЩИ ФОЛАТНИ РЕЦЕПТОРИ

*доц. д-р Соня Сергиева, дм
доц. д-р Павел Бочев, дм*

121

ИНТРАОПЕРАТИВНА ЦИТОПАТОЛОГИЧНА ДИАГНОСТИКА НА ПЕЛВИКО-ПЕРИТОНЕАЛЕН СМИВ И АСЦИТ ПРИ ОВАРИАЛНИ ТУМОРИ

проф. д-р Светлана Христова, дмн

131

ХИРУРГИЧНИ СТРАТЕГИИ ПРИ ПЪРВИЧНО РАННИ ОВАРИАЛНИ ТУМОРИ – ХИСТОЛОГИЧНО БАЗИРАН ПОДХОД

*проф. д-р Виктор Златков, дмн1
доц. д-р Петя Костова, дм2*

141

СЪВРЕМЕННИ КОНЦЕПЦИИ ЗА ПРОИЗХОД И ПАТОГЕНЕЗА НА ОВАРИАЛЕН КАРЦИНОМ

д-р Весела Иванова, дм

Клиника по обща и клинична патология,
УМБАЛ *Александровска* – София

СЪВРЕМЕННИ КОНЦЕПЦИИ ЗА ПРОИЗХОД И ПАТОГЕНЕЗА НА ОВАРИАЛЕН КАРЦИНОМ

д-р Весела Иванова, дм

Клиника по обща и клинична патология, УМБАЛ Александровска – София

ОБЗОР

Овариалният карцином (ОК) е най-леталната гинекологична неоплазма в развитите страни, като петгодишната преживяемост остава неизменно ниска през последните 50 години. Досегашните опити за изработване на алгоритъм за скрининг и ранна диагностика не дават съществен резултат. За неуспеха допринасят и недостатъчните познания за произхода на ОК. Съвременните морфологични и молекулярно-генетични изследвания подчертават хетерогенността на ОК и идентифицират прекурсорни лезии извън яйчника, с което променят парадигмата за неговата патогенеза. Тази обзорна статия има за цел да представи най-дискутираните в научната литература хипотези за произход и патогенеза на основните типове ОК.

Увод

В световен мащаб на приблизително 225 500 жени всяка година се поставя диагноза *овариален карцином* (ОК), а ежегодната смъртност от тази болест възлиза на 140 200.¹ В България ОК е на пето място по честота сред злокачествените болести при жени (относителен дял – 5.3%) и на шесто място като причина за смърт (5.7%).² Овариалният карцином е най-леталната гинекологична неоплазма в развитите страни, като петгодишната преживяемост остава неизменно ниска (около 40%) през последните 50 години. Причините за това се коренят в липса на ранна клинична симптоматика, неефективни скринингови програми и обичайно диагностициране в напреднал стадий.

Произходът и патогенезата на ОК озадачават научната общественост от десетилетия. Въпреки съществуването на различни хистологични типове, ОК се възприемаше като една болест с много лица, а усилията за търсене на обща прекурсорна лезия бяха съсредоточени върху яйчниците. В литературата задълго остана да властва теорията за Müller-ова „неометаплазия“ на инклузионни кисти, формирани чрез постовулаторна инвагинация на повърхностния овариален епител и обявени за предшественик на всички овариални епителни неоплазми, включително тези с не-Müller-ов фенотип. Съвременните молекулярно-генетични изследвания обаче подчертават хетерогенността на ОК и налагат през последните години дуалистичен модел на овариална канцерогенеза с разделяне на ОК на *тип I* и *тип II*.³ Към

тип I спадат серозни, ендометриоидни и муцинозни карциноми с ниска степен на малигненост, светлоклетъчни карциноми и малигнени *Brenner*-ови тумори. Тези неоплазми се характеризират с мутации в *KRAS*-, *BRAF*-, *ERBB2*-, *PTEN*-, *CTNNB1*-, *PIK3CA*- и *ARID1A*-гените, които се установяват рано в еволюцията им, а карциномите остават релативно генетично стабилни. Туморите имат индолентен клиничен ход и при диагностициране обичайно са ограничени в яйчник или малък таз. За съжаление, *тип I* представлява само около 25% от ОК. Преобладават агресивните *тип II* овариални неоплазми, включващи серозни и ендометриоидни карциноми с висока степен на малигненост, малигнени смесени *Müller*-ови тумори и недиференцирани карциноми. Тези тумори се асоциират с *TP53*- и *BRCA1/2*-мутации, имат висока генетична нестабилност и склонност към ранно и бързо разпространение по перитонеална повърхност. Различните типове ОК използват различни патогенетични механизми и предполагат отделни преканцерозни лезии. Идентифицирането на серозен тубарен интраепителен карцином (СТИК) като прекурсор на серозния карцином с висока степен на малигненост и на атипичната ендометриоза като предшественик на ендометриоидните и светлоклетъчни карциноми постави на дневен ред теориите за „неовариалния“ произход на ОК. Този обзор има за цел да представи най-дискутираните в научната литература хипотези за произход и патогенеза на основните типове ОК.

Хипотеза за произход на овариален карцином от повърхностен овариален епител

Повърхностният овариален епител (ПОЕ, наричан още мезотел) има цьо-

ломен произход и се намира в континуитет с мезотелната тапицировка на останалите тазови и абдоминални органи. Представлява един ред епител без хистологично подобие с нито една от овариалните епителни неоплазми. Смята се, че постовулаторното ремоделиране на ПОЕ води до формиране на инклузионни кисти, епителната тапицировка на които впоследствие придобива чрез метаплазия *Müller*-ов фенотип и се предлага на малигнена трансформация. Въпреки широкото разпространение на тази теория сред научната и клинична медицинска общност, тя страда от някои очевидни недостатъци. В яйчника няма нормални хистологични аналози на различните типове ОК, а имунохистохимичните маркери за *Müller*-ова диференциация (PAX8), експресирани от ОК, не се установяват в ПОЕ.⁴ Въпреки че инклузионните кисти в овариалния кортекс често са тапицирани с цилиарни клетки, в тях рядко се описват друг тип метаплазии, особено в посока на не-*Müller*-ов интестинален тип муцинозен или преходноклетъчен епител. В литературата липсват добре документирани доказателства за трансформация на инклузионни кисти в серозен карцином с висока степен на малигненост. Не бива да се подценява и аргументът, че произход на неоплазма от вече диференцирани в определена посока клетки противоречи на основните принципи на онкогенеза.

Хипотеза за произход на овариален карцином от Фалопиеви тръби

Традиционно се смята, че Фалопиевите тръби (ФТ) играят второстепенна роля в патологията на маточните аднекси.

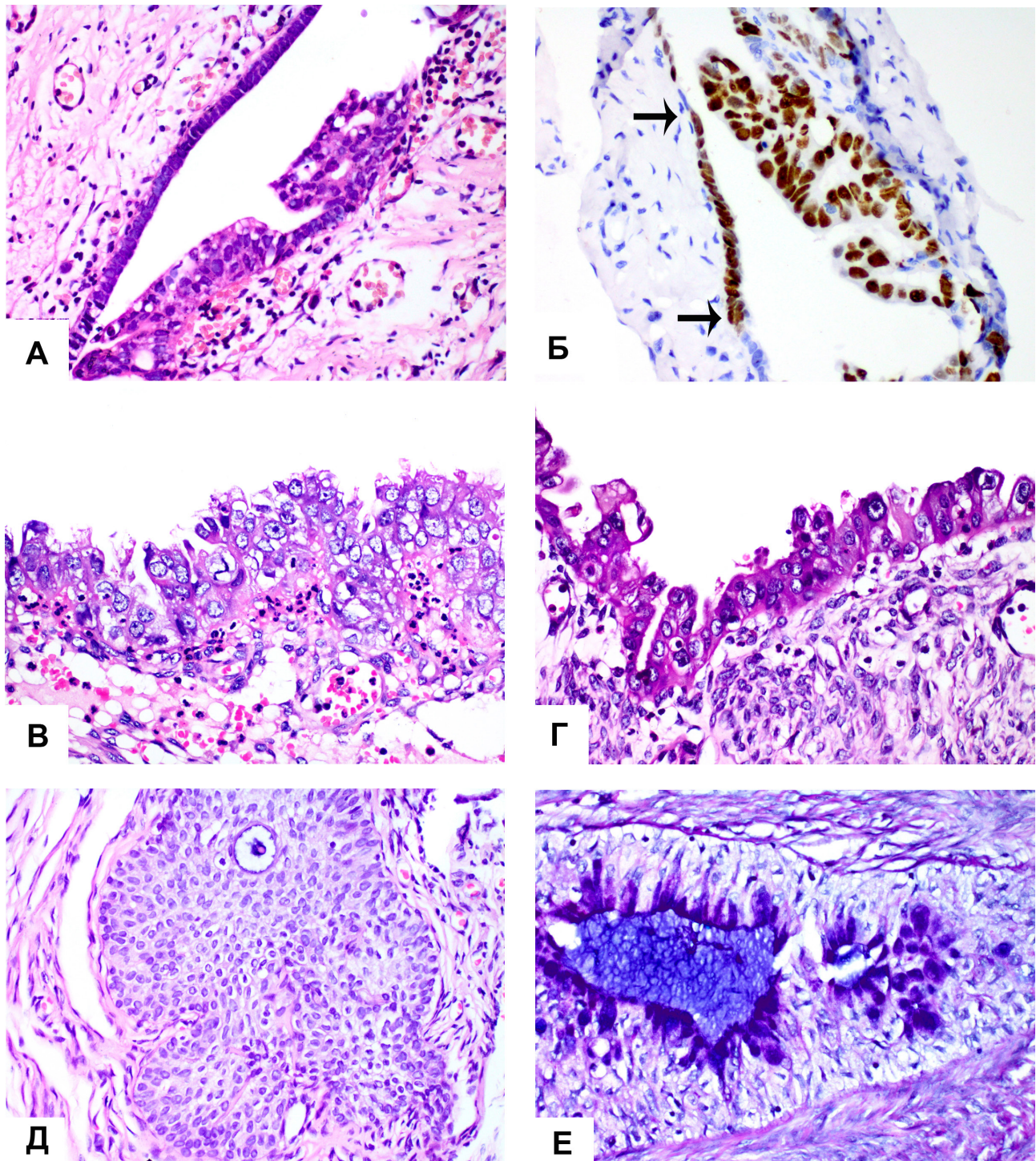
ПРОИЗХОД И ПАТОГЕНЕЗА НА ОВАРИАЛЕН КАРЦИНОМ

Годишната заболяемост от карцином на ФТ в САЩ е около една петдесета от тази на ОК (0.3-15 на 100 000).⁵ Малката цифра се обяснява с критериите за поставяне на тази диагноза, изискващи доминираща туморна маса в тръбата и наличие на ранен (интраепителен) карцином в ендосалпинкс. В случаи на авансирал серозен карцином ФТ рутинно не се изследват изцяло под микроскоп и наличието на преканцерозни лезии е възможно да бъде пропуснато. През последните две десетилетия обаче хистологичното и молекулярно-генетично изследване на материали от профилактични салпинго-оофоректомии на жени с фамилна анамнеза за ОК и доказани *BRCA1/2*-мутации доведе до натрупване на голям брой доказателства в полза на тубарната теория за произход на два от основните хистотипа ОК – серозен карцином с висока (преобладаващ хистологичен тип при тази група пациенти) и серозен карцином с ниска степен на малигненост.

Произход на овариален серозен карцином с висока степен на малигненост. Около 10% от ОК са наследствени, като при 90% от тях се доказват *BRCA1/2*-мутации. Рискът за развитие на ОК през живота на жени с *BRCA1/2*-мутации (*BRCA+*) се изчислява съответно на 56% и 27%, като рискът от клинична изява нараства през пета декада.⁵ Стандартният подход при тези жени налага профилактично отстраняване на аднексите до 40-годишна възраст. Ползата от хирургичната процедура е очевидна: избягване на клинично развитие на карцином се отчита в 96% от оперираните в сравнение с 69% от жените, подложени само на клинично наблюдение.⁶ Хистологичното изследване на отстранените аднекси намира окултни карциноми средно в под 5% от случаите, но за сметка на това 40-100% от тези карциноми са локализиращи във ФТ, най-вече под форма на интраепителен карцином.⁵ Изненад-

ващата находка довежда до разработване на специален протокол за изследване на материали от профилактични аднексектомии при *BRCA+* жени, който поставя акцент върху изследване на фимбриалния край на тръбите чрез лонгитудинални срезове (Protocol for Sectioning and Extensively Examining the FIMbria, SEE-FIM).⁷ Прилагането на този протокол от *Crum et al.* при 100 последователни случая довежда до идентифициране на пет случая с карцином на ФТ, четири от които са локализиращи във фимбриалния край, а един – в разположения до фимбриите участък на ампулата.⁵ Протоколът SEE-FIM е приложен и при серия от последователни случаи на пелвичен серозен карцином: в 70% се установява засягане на ендосалпинкс, а половината от класифицираните като серозни ОК съжителстват със СТИК. Подобно на серозните ОК с висока степен на малигненост, имунохистохимично СТИК демонстрира аберантна експресия на p53. Чрез лазерна микродисекция *Crum et al.* анализират *TP53*-мутационния статус в малка серия от пет случая със синхронни серозни ОК и СТИК, като установяват идентични мутации в овариалните и тубарните лезии при 100% от материалите. Тези находки подкрепят теорията за общ моноклонал произход на серозните карциноми, локализиращи в яйчник и ФТ. Същата изследователска група проучва 45 случая с първичен серозен перитонеален карцином и намира СТИК в почти половината (47.4%) от материалите с напълно сецирани ФТ.⁸ Изследване на генен експресионен профил на серозни ОК установява сходство с епитела на нормална ФТ, но не и с повърхностен овариален епител.⁹

Микроскопски СТИК се характеризира с клетъчна стратификация, загуба на клетъчен поляритет, изразен ядрен атипизъм и митотична активност (Фиг. 1 А). Докато нормалният тубарен епител се състои от смесе-



Фигура 1. А - Фалопиева тръба със серозен тубарен интраепителен карцином (СТИК), оцветяване Н&Е; Б - Фалопиева тръба с p53-сигнатура (означена със стрелки) и СТИК, имунохистохимична реакция с p53; В, Г - овариална атипична ендометриоза, оцветяване Н&Е; Д - Фалопиева тръба с Walthard cell nests, оцветяване Н&Е; Е - овариален Brenner-ов тумор с муцинозна метаплазия, оцветяване PAS-Alcian Blue.

ПРОИЗХОД И ПАТОГЕНЕЗА НА ОВАРИАЛЕН КАРЦИНОМ

ни два типа клетки – цилиарни и секреторни, СТИК и неговите инвазивни аналози, както и серозният ОК, се състоят само от секреторни клетки. Във ФТ на *BRCA+* жени и на пациенти със серозен карцином се установяват и бенигнено изглеждащи пролиферации от секреторни клетки. Кандидат за прекурсорна лезия на СТИК е т.нар. р53-сигнатура: линейно разположена последователност от ≥ 12 секреторни клетки, свръхекспресиращи имунохимично р53, но с нисък пролиферативен индекс ($< 20\%$) (Фиг. 1 Б).¹⁰ Такива р53-сигнатури се откриват в 37% от *BRCA*-позитивни и 33% от *BRCA*-негативните жени, като сигнификантно по-често се намират в материали, съдържащи СТИК.¹¹ При изследване на яйчници на 75 *BRCA+* жени не са установени р53-сигнатури в инклузионни кисти и само в един от случаите е доказана р53-сигнатура в ПОЕ.¹² Приликите между р53-сигнатурите и СТИК включват седем характеристики: (1) фимбриална локализация в $> 80\%$; (2) изграждане само от секреторни клетки; (3) интензивна имунопозитивност за р53; (4) доказателства за ДНК-увреда чрез имунопозитивност за γ -H2AX; (5) *TP53*-мутации в около 60%; (6) идентичност на *TP53*-мутациите в двете лезии; (7) понякога р53-сигнатурите се намират в континуитет със СТИК.¹³ Напоследък спектърът от потенциални прекурсори във ФТ е разширен, като към него се включи свръхпролиферация на секреторни клетки, дефинирана като дискретна експанзия от ≥ 30 епителни клетки от секреторен тип.¹⁴ За разлика от р53-сигнатурите обаче, тези свръхпролиферации се намират редовно, освен във фимбриалния край, и в други участъци на тръбата, без да показват белези на дифузна ДНК-увреда или *TP53*-мутации. Бъдещи проучвания ще отговорят на въпроса дали секреторните свръхпролиферации представляват реактивна, или премалигнена лезия.

Фактът, че р53-сигнатури се намират при *BRCA*-позитивни и *BRCA*-негативни

жени с почти еднаква честота означава, че сигнатурите не са директно свързани с този генетичен рисков фактор и представляват латентен прекурсор, който се нуждае от допълнителни мутации за придобиване на малигнен фенотип. Въпреки че повишен брой р53-сигнатури се установяват във ФТ на пациенти със синдрома на *Li-Fraumeni* (*TP53*-мутациите са основна характеристика на този синдром), при тях не се забелязва повишен риск от развитие на ОК.¹⁵ Този риск обаче е сигнификантно по-висок при жени с *BRCA+* статус. *TP53*-мутациите са ранно събитие в канцерогенезата на серозен ОК с висока степен на малигненост, но наличие дори само на един див алел на *BRCA1/2*-гени е достатъчно, за да може клетката да репарира двойно-верижните ДНК-увреди чрез хомоложна рекомбинация. Анализ на малка серия от р53-сигнатури и СТИК при жени с герминативна (germline) *BRCA1*-мутация показва, че загуба на див тип на *BRCA1*-алел се наблюдава при СТИК, но не и при сигнатурите.¹⁶ Тази находка показва, че загубата на *BRCA1/2*-функция е по-късно събитие в сравнение с *TP53*-мутациите. Последователните увреди в *TP53*- и *BRCA1/2*-гените довеждат до хромозомна нестабилност (генетичен хаос) и по-нататъшни мутации, улесняващи туморната еволюция.

Публикувани от *Kim et al.*, 2012, резултати от експериментален миши модел на овариална канцерогенеза са поредно убедително доказателство за тубарен произход на серозен ОК с висока степен на малигненост.¹⁷ Изследователите използват генетичен миши модел, при който два ключови гена (*Dicer* и *PTEN*) са селективно инактивирани в *Müller*-овия тракт; женските екземпляри развиват серозен карцином на ФТ, който се разпространява върху яйчници и в перитонеална кухина, водейки до летален изход; карцином обаче не се развива, ако яйцепроводите се отстранят в ранна

възраст, като хирургично отстраняване на една тръба предотвратява поява на карцином само в ипсилатерален яйчник.

Произход на овариален серозен карцином с ниска степен на малигненост.

Развитието на този тип ОК се извършва в еволютивно стъпков модел, преминаващ през овариални инклузионни кисти, серозен кистаденом, серозен граничен тумор и инвазивен карцином. Този модел се потвърждава от следните факти: (1) инклузионните кисти и серозните кистаденоми са хистологично идентични, като арбитранно определения диагностичен критерий за разграничаването им е диаметър > 1 cm; (2) повечето от СК с ниска степен на малигненост се съчетават с гранични тумори; (3) инвазивните импланти при гранични тумори са биологично и хистологично идентични със СК с ниска степен на малигненост.¹⁸ Най-ранното морфологично събитие в патогенезата на тези карциноми е поява на инклузионни кисти. *Li et al.* проучват основните възможности за произход на инклузионни кисти – от ПОЕ и от нормален епител на ФТ.¹⁹ Чрез имунохистохимия те установяват наличие на два типа ПОЕ – с мезотелен (calretinin+/PAX8-/tubulin-) и с тубарен фенотип (calretinin-/PAX8+/tubulin+). Макар че тубарният фенотип се намира само в 4% от случаите, находката показва, че бенигнен тубарен епител може да се имплантира по повърхността на яйчника и микроскопски да симулира обичаен ПОЕ. По аналогичен начин авторите изследват и овариални инклузионни кисти, като в 78% от случаите доказват тубарен фенотип и сигнификантно по-висок пролиферативен индекс в сравнение с този на ПОЕ. На практика това означава, че инклузионните кисти представляват овариална ендосалпингиоза. Ако допуснем, че тубарният тип кисти произлизат от мезотелни чрез процес на Müller-ова метаплазия, то наличи-

ето на хибриден (мезотелно-тубарен) тип кисти би трябвало да е честа находка, а такива много рядко се установяват. В допълнение, мезотелният тип овариални инклузионни кисти показва изключително нисък пролиферативен индекс, сравним с този на ПОЕ, и следователно не притежават капацитет за нарастване, докато пролиферативната активност на тубарния тип кисти е идентична с активността на серозни кистаденоми. *Li et al.* заключават, че тубарният тип инклузионни кисти се явява прекурсор на серозни кистаденоми, гранични тумори и респективно – на СК с ниска степен на малигненост. Авторите доказват и прогресивно намаляване на броя на цилиарни клетки от инклузионни кисти през бенигнени и гранични тумори до карцином, което предполага, че СК с ниска степен на малигненост, подобно на този с висока степен, представлява клонална експанзия на тубарни секреторни клетки. При СК с ниска степен на малигненост обаче не се установяват TP53- или BRCA1/2-мутации. Този хистологичен тип ОК е с предимно диплоиден кариотип и споделя със серозните гранични тумори соматични мутации в KRAS- или BRAF-гени, водещи до активиране на MAP-зависимия сигнален път, неконтролируема пролиферация и постепенно увеличаваща се хромозомна нестабилност, която никога не достига нивата на СК с висока степен на малигненост.^{20, 21}

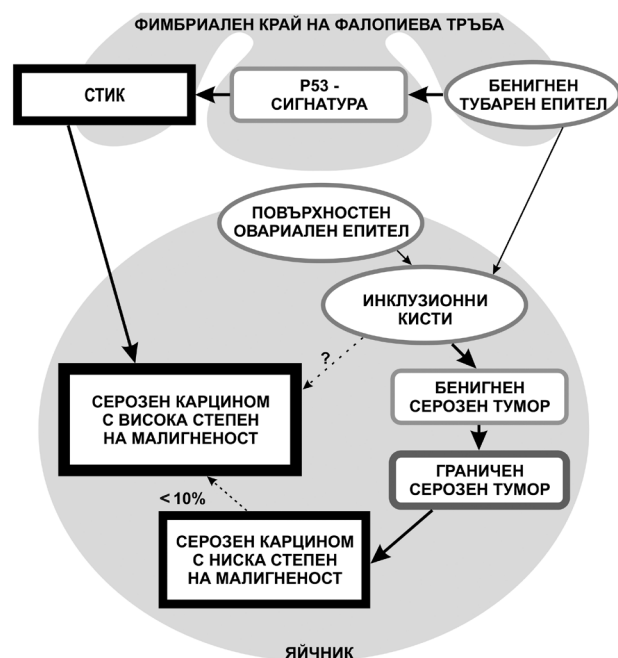
Модел на овариална серозна канцерогенеза. Както СК с висока, така и тези с ниска степен на малигненост произлизат от секреторни тубарни клетки, но канцерогенезата се осъществява чрез включване на различни молекулярни механизми (Фиг. 2).¹³ Първо, под влияние на различни екзогенни и ендогенни фактори секреторните клетки акумулират ДНК-увреди. TP53-мутациите са ранно събитие, в резултат на което се появяват p53-сигнатури

ПРОИЗХОД И ПАТОГЕНЕЗА НА ОВАРИАЛЕН КАРЦИНОМ

(латентен прекурсор). Част от сигнатурите претърпяват следваща мутация със загуба на *BRCA*-функция и се трансформират в СТИК; СТИК формира папиларни пролиферации, съставени от слабо кохезивни клетки, които лесно се излющват и могат да се имплантират по повърхността на яйчник и перитонеална повърхност, дори при липса на инвазивен растеж спрямо подлежащи структури на ФТ; тези имплантирани клетки дават начало на развитие на СК с висока степен на малигненост. Второ, нормалният епител на ФТ (предимно от фимбриален край) може да се имплантира по овариална повърхност в участък на руптура или при възпалителни адхезии, което да доведе до формиране на инклузионни кисти с тубарен фенотип; придобиване на *KRAS*- или *BRAF*-мутации в тези кисти и в серозни кистаденоми води до трансформация в гранични серозни тумори и СК с ниска степен на малигненост. Трето, малка част от СК с висока степен на малигненост (< 10%) може би се развиват от СК с ниска степен на малигненост чрез придобиване на *TP53*-мутации. Четвърто, възможно е някои овариални инклузионни кисти с тубарен фенотип чрез *TP53*-мутации в *BRCA*+ жени да дадат начало на СК с висока степен на малигненост. Последните две съображения обясняват редките случаи на съчетание на СК с различна степен на малигненост и отговарят на въпроса защо при част от жените с високостепенни СК не се намира ангажиране на тръбите или СТИК.

Алтернативна хипотеза за произход на серозен овариален карцином

Алтернативната хипотеза обединява теориите за произход на СК от ПОЕ и от ФТ, отговаряйки на два въпроса: (1) защо малигнените тумори на яйчник и ФТ показ-



Фигура 2. Модел на овариална серозна канцерогенеза.

ват сходство и (2) защо ПОЕ и фимбриалният епител са склонни към неопластична трансформация, за разлика от епитела на останалата част на ФТ и екстраовариалния перитонеум.²²

Повърхностният овариален епител, тубарният епител и екстраовариалният перитонеум споделят общ произход от ембрионалния цъоломен епител, покриващ примитивната тазова кухина още преди развитието на яйчниците. Първоначално цъоломният епител е мултипотентен, с капацитет за развитие в различни структури, но в хода на ембрионалното развитие постепенно се диференцира. *Müller*-овият тракт се формира като инвагинация на цъоломния епител в близост до бъдещия ПОЕ, диференцирайки се като тубарен, ендометриален или ендоцервикален. За разлика от епитела, формиращ *Müller*-овия тракт, ПОЕ запазва по-примитивно състояние на мултипотентност, доказвайки го чрез експресия на маркери за стволови клетки.²³

Изследвайки разпределението на маркери за мезотелна (calretinin) и епителна диференциация (E-cadherin) в ПОЕ, в епитела на фимбриите и в епитела на ампуларната част на ФТ, *Auersperg et al.* установяват припокриване на тези маркери при ПОЕ и фимбриалния, но не и при ампуларния епител.²² Тези резултати предполагат, че ПОЕ и епителът на фимбриите не са терминално диференцирани и представляват пластичен преходен епител с общи фенотипни характеристики. Освен това ПОЕ и ФТ са свързани помежду си с тесни епителни мостчета – т. нар. овариални фимбрии. Известно е, че епителът в преходните зони между отделните части на тялото е склонен към неопластична трансформация; най-чести примери за този феномен са сквамозно-цилиндричната връзка в маточна шийка и гастро-езофагеалната връзка. Склонността на преходния епител към неопластична прогресия се дължи на неговата пластичност и състояние на непълна диференцираност – белези, имунохистохимично демонстрирани от ПОЕ и фимбриален епител.

Хипотеза за произход на овариален карцином от вторична Müller-ова система

Тумори, които са морфологично идентични с ОК, могат да бъдат открити извън яйчници, дори в случаи, когато самите яйчници, Фалопиеви тръби и матка са отстранени. Този факт лежи в основата на теорията на *Lauchlan* за вторична Müller-ова система.²⁴ С този термин се означава всеки Müller-ов тип епител извън първичната Müller-ова система (Фалопиеви тръби, матка, цервикс), включвайки ПОЕ, овариални инклузионни кисти, параовариални/паратубарни кисти, rete ovarii, ендосалпингиоза, ендометриоза и ендоцервикоза (според *Lauchlan* последните три могат да пре-

минават една в друга чрез метаплазия). В литературата почти не се срещат описани паратубарни или параовариални кисти с прекурсорни лезии, наподобяващи ОК, както и метаплазия в не-Müller-ов тип епител. Ендосалпингиозата обаче, като прекурсор на СК с ниска степен на малигненост, и наличието на ендометриоза-асоциирани ОК, правят тази хипотеза много актуална. В 40-70% от материалите със светлоклетъчен ОК и в 30-40% от тези с ендометриоиден се намира овариална ендометриоза, като в 60-78% от случаите тя е атипична (*Фиг. 1 В, Г*).²⁵ Фактът, че в около една трета от случаите с гранични серомуцинозни тумори също се открива ендометриоза, причислява новата категория серомуцинозни ОК към групата на ендометриоза-асоциирани.²⁶ Според все още валидни в научната литература критерии на *Sampson* и *Scott*, за да бъде квалифициран един ОК като ендометриоза-асоцииран, трябва да бъдат изпълнени следните четири условия: (1) наличие на ендометриоза и карцином в един яйчник; (2) липса на друг източник на малигненост; (3) ендометриозата да съдържа жлези и строма; (4) наличие на морфологичен континуитет между бенигнен и малигнен епител.^{27,28} При стриктно приложение на тези критерии *Van Gorp et al.* установяват малигнена трансформация в 0.9% от жени с ендометриоза.²⁹ Когато обаче критериите се сведат до наличие на ендометриоза и карцином в един яйчник, цифрата нараства до 2.5%; при включване на ОК, диагностициран при жени с каквато и да е форма на тазова ендометриоза, честотата става 4.5%. В ретроспективно кохортно проучване на повече от 20 000 жени с ендометриоза *Brinton et al.* идентифицират повишен риск от развитие на ОК (SIR 1.9; 95% CI 1.3-2.8).³⁰

Дискутират се различни теории за произход на ендометриозата: *in situ* метаплазия на перитонеалния епител или рет-

ПРОИЗХОД И ПАТОГЕНЕЗА НА ОВАРИАЛЕН КАРЦИНОМ

рограден менструален ток през ФТ, като повече аргументи има в подкрепа на втората хипотеза. Съществуват епидемиологични доказателства, че лигирането на ФТ оказва протективен ефект върху развитието на ОК по отношение на ендометриоиден и светлоклетъчен хистологичен тип.³¹ Наблюдавани са различни молекулярни аномалии (вкл. активиране на онкогенни пътища) в еутопичен ендометриум при жени с ендометриоза, които позволяват на ендометриалната тъкан да се имплантира и да инвазира овариална и перитонеална повърхност.³² Най-често при ендометриоза-асоциирани ОК се доказва инактивация на тумор-супресорния ген *ARID1A*, като такава мутация се установява и в прекурсорната лезия (атипична ендометриоза), но не и в отдалечени от карцинома ендометриозни фокуси.^{33,34}

Хипотеза за произход на *Brenner*-ови тумори и муцинозни овариални карциноми

Съществуват доказателства в полза на произход на тези тумори от т.нар. *Walthard cell nests (rests)*, представляващи групички от бенигнни клетки, наподобяващи переходноклетъчен епител (уротел), разположени в съединителната тъкан на ФТ, но също и в мезосалпинкс, мезоовариум и в яйчников хилус (Фиг. 1 Д). В това отношение буди интерес проучването на *Seidman&Khedmati* относно връзката между муцинозни, *Brenner*-ови тумори и *Walthard cell nests*.³⁵ При целенасочено търсене те намират фокуси на *Brenner*-ов тумор в 18% от изследваните муцинозни кистаденоми в пропорционално съотношение 1:3000, както и еднакъв тип на калцификация в строма (спикулирани, непсамомни калцификати). В сравнение с контролна група авторите установяват много по-често наличие на *Walthard cell nests*

при муцинозни тумори. Добре известен е високият потенциал на уротела за метастатично превръщане в муцинозен, сквамозен или интестинален епител, което в пълна сила важи и за *Brenner*-овите тумори (Фиг. 1 Е).³⁶ Авторите формулират хипотеза за общ произход на муцинозните и *Brenner*-ови тумори от *Walthard cell nests* при доминиращ растеж на муцинозните и маргинализиране на уротелната компонента, която често остава недиагностицирана. При генетични проучвания е установена амплификация на 12q14-21 както в муцинозни, така и в асоциирани с тях *Brenner*-ови тумори.³⁷ Липсата на каквито и да било белези на малигненост във *Walthard cell nests* обаче прави хипотезата за прекурсорна лезия към този момент да звучи екзотично и изисква допълнителни доказателства.

Заклучение

Досегашните опити за изработване на алгоритъм за скрининг и ранна диагностика не довеждат до драматично подобряване на преживяемостта при пациентите с ОК. За неуспеха допринасят и недостатъчните познания за произхода и патогенезата на тези тумори. Съвременните морфологични и молекулярно-генетични изследвания променят парадигмата и насочват фокуса на научно внимание към прекурсорни лезии извън яйчника. Време е новите разбирания за дуалистичната същност на ОК да променят и клиничните стратегии, в които превенцията да заеме централно място. Стъпка в тази посока са профилактичните риск-редуциращи салпинго-оофоректомии при жени с фамилен ОК и *BRCA1/2*-мутации. Идентифицирането на СТИК, като прекурсор на най-разпространения и малигнен хистологичен тип ОК, прави салпингектомията (при хистеректомия по повод бенигнни индикации) ефективна превантивна мярка срещу ОК. Запазването на яйчниците е от голямо

значение за здравето на жените, но ФТ след хистеректомия са лишени от физиологична функция и отстраняването им не влияе върху хормоналния баланс. Повишеният риск за развитие на ОК при жени с ендометриоза изисква овариалните ендометриоми да бъдат третирани като суспектни за малигност. Новата парадигма ще окаже влияние и върху разработването на по-ефективни биомаркери за скрининг и ранна диагностика на най-леталната гинекологична неоплазма – овариалния карцином.

ЛИТЕРАТУРА

- Jemal A, et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61: 69-90
- Димитрова Н, Тонев С. Общ преглед на заболяемост, смъртност, болестност и преживяемост от злокачествени заболявания в България. В: Димитрова Н, Вуков М, Валерианова З (ред.). Заболяемост от рак в България, 2011. Том XXII, София, 2013: 25-34
- Kurman RJ, Shih IM. The origin and pathogenesis of epithelial ovarian cancer: a proposed unifying theory. *Am J Surg Pathol* 2010; 34: 433-443
- Bowen NJ, et al. Emerging roles for PAX8 in ovarian cancer and endosalpingeal development. *Gynecol Oncol* 2007; 104: 331-337
- Crum CP, et al. Lessons from BRCA: the tubal fimbria emerges as an origin for pelvic serous cancer. *Clin Med Res* 2007; 5: 35-44
- Olopade OI, Artioli G. Efficacy of risk-reducing salpingo-oophorectomy in women with BRCA-1 and BRCA-2 mutations. *Breast J* 2004; 10: S5-S9
- 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
- Carlson JW, et al. Serous tubal intraepithelial carcinoma: its potential role in primary peritoneal serous carcinoma and serous cancer prevention. *J Clin Oncol* 2008; 26: 4160-4165
- Marquez RT, et al. Patterns of gene expression in different histotypes of epithelial ovarian cancer correlate with those in normal fallopian tube, endometrium, and colon. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 6116-6126
- Jarboe E, et al. Serous carcinogenesis in the fallopian tube: a descriptive classification. *Int J Gynecol Pathol* 2008; 27: 1-9
- Lee Y, A candidate precursor to serous carcinoma that originates in the distal fallopian tube. *J Pathol* 2007; 211: 26-35
- Folkens AK, et al. A candidate precursor to pelvic serous cancer (p53 signature) and its prevalence in ovaries and fallopian tubes from women with BRCA mutations. *Gynecol Oncol* 2008; 109: 168-173
- Li J, et al. Ovarian serous carcinoma: recent concepts on its origin and carcinogenesis. *J Hematol Oncol* 2012; 5: 8
- Chen EY, et al. Secretory cell outgrowth, PAX2 and serous carcinogenesis in the Fallopian tube. *J Pathol* 2010; 222: 110-116
- Xian W, et al. The Li-Fraumeni syndrome (LFS): a model for the initiation of p53 signatures in the distal Fallopian tube. *J Pathol* 2010; 220: 17-23
- Norquist BM, et al. The molecular pathogenesis of hereditary ovarian carcinoma: alterations in the tubal epithelium of women with BRCA1 and BRCA2 mutations. *Cancer* 2010; 116: 5261-5271
- Kim J, et al. High-grade serous ovarian cancer arises from fallopian tube in a mouse model. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012; 109: 3921-3926
- 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
- Li J, et al. Tubal origin of ovarian low-grade serous carcinoma. *Mod Pathol* 2011; 24: 1488-1499
- Mayr D, et al. KRAS and BRAF mutations in ovarian tumors: a comprehensive study of invasive carcinomas, borderline tumors and extraovarian implants. *Gynecol Oncol*, 2006; 103(3): 883-887
- Jones S, et al. Low-grade serous carcinomas of the ovary contain very few point mutations. *J Pathol* 2012; 226(3): 413-420
- Auersperg N. The origin of ovarian cancers - hypotheses and controversies. *Frontiers in bioscience (Scholar edition)* 2013; 5: 709-719
- Bowen NJ, et al. Gene expression profiling supports the hypothesis that human ovarian surface epithelia are multipotent and capable of serving as ovarian cancer initiating cells. *BMC Med Genomics* 2009; 2: 71
- Lauchlan SC. The secondary Mullerian system. *Obstet Gynecol Surv* 1972; 27: 133-146

ПРОИЗХОД И ПАТОГЕНЕЗА НА ОБАРИАЛЕН КАРЦИНОМ

25. Clement PB. The pathology of endometriosis. A survey of the many faces of a common disease emphasizing diagnostic pitfalls and unusual and newly appreciated aspects. *Adv Anat Pathol* 2007; 14: 241-260
26. Köbel M, et al. Seromucinous tumors. In: Kurman RJ, et al (Eds). WHO Classification of Tumors of Female Reproductive Organs. IARC: Lyon, 2014: 38-40
27. Sampson JA. Endometrial carcinoma of the ovary arising in endometrial tissue in that organ. *Arch Surg* 1925;10: 1-72
28. Scott RB. Malignant changes in endometriosis. *Obstet Gynecol* 1953; 2: 283-289
29. Van Gorp T, et al. Endometriosis and the development of malignant tumours of the pelvis. A review of literature. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2004; 18: 349-371
30. Brinton LA, et al. Relationship of benign gynecologic diseases to subsequent risk of ovarian and uterine tumors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14: 2929-2935
31. Cibula D, et al. Tubal ligation and the risk of ovarian cancer: Review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2011; 17: 55-67
32. Bulun SE. Endometriosis. *N Engl J Med* 2009; 360: 268-279
33. Wiegand KC, et al. ARID1A mutations in endometriosis associated ovarian carcinomas. *N Engl J Med* 2010; 363: 1532-1543
34. Maeda D, Shih I-M. Pathogenesis and the role of ARID1A mutation in endometriosis-related ovarian neoplasms. *Adv Anat Pathol* 2013; 20: 45-52
35. Seidman JD, Khedmati F. Exploring the histogenesis of ovarian mucinous and transitional cell (Brenner) neoplasms and their relationship with Walthard cell nests: a study of 120 tumors. *Arch Pathol Lab Med* 2008; 132: 1753-1760
36. Gordon A. Intestinal metaplasia of the urinary tract epithelium. *J Pathol Bacteriol* 1963; 85: 441-444
37. Pejovic T, et al. Well-differentiated mucinous carcinoma of the ovary and a coexisting Brenner tumor both exhibit amplification of 12q14-21 by comparative genomic hybridization. *Gynecol Oncol* 1999; 74: 134-137

////////////////////////////////////

**ПРЕДИКЦИЯ НА ФАМИЛЕН РИСК И ГЕНЕТИЧНИ
МАРКЕРИ ПРИ ОВАРИАЛЕН КАРЦИНОМ**

////////////////////////////////////

проф. д-р Драга Тончева, дбн¹

д-р Радостина Въжарова²

¹Катедра по медицинска генетика, Медицински университет – София

²Катедра по биология и медицинска генетика, Медицински факултет,
СУ Климент Охридски

ПРЕДИКЦИЯ НА ФАМИЛЕН РИСК И ГЕНЕТИЧНИ МАРКЕРИ ПРИ ОВАРИАЛЕН КАРЦИНОМ

проф. д-р Драга Тончева, дбн¹

д-р Радостина Въжарова²

¹Катедра по медицинска генетика, Медицински университет – София

²Катедра по биология и медицинска генетика, Медицински факултет, СУ Климент Охридски

ОБЗОР

Статията анализира съвременните представи за фамилни и наследствени карциноми и специално – за наследствени синдроми за овариални карциноми (ОК). Описва се подробно генетичният профил на наследствения карцином на гърда и овариален карцином (НВОС), представят се неговите характеристики. Оценката на вероятността за наследяване на *BRCA1/2*-мутации е разгледана като модели и алгоритми за тестване и медикогенетични консултации. За първи път в българската клинична онкология се представят резултати от собствени изследвания за носителство на *BRCA1/2*-мутации и техните типове, изследвани с TruSight Cancer панел.

Увод

Освен спорадични, карциномите могат да бъдат фамилни или наследствени. Фамилните случаи се дължат на общи фактори на средата или на наследени гени с ниска пенетрантност, които слабо повишават риска за рак при членове на една фамилия. Терминът *наследствен карцином* се отнася до карциноми, които се развиват в резултат на наследена герминативна мутация в ген с висока пенетрантност, създаваща значително повишен относителен риск при носители. Наследствените ракови заболявания съставляват 5-10% от всеки тип карцином. Описани са повече от 45 различни наследствени ракови синдроми. Индивидите с

лична или фамилна история, предполагаща фамилен или наследствен карцином, трябва да се насочват за определяне на риска и генетична консултация от мултидисциплинарен екип, който включва медикогенетични консултанти и онколози. Генетичната консултация играе ключова роля в процеса на определяне на риска, обсъждане на ползата и ограниченията на генетичните изследвания за предразположеност, консултиране за подходящи скринингови техники и превантивни стратегии.¹

Наследствени синдроми за овариален карцином

Известни са три наследствени синдроми, които предразполагат към овариален

карцином (ОК): (1) наследствен карцином на гърда и овариален карцином (НВОС), (2) наследствен гинекологичен карцином и (3) наследствен неполипозен карцином на дебело черво (синдром на *Lynch*).

Наследствен карцином на гърда и овариален карцином (НВОС). Дължи се на герминативни патологични мутации в *BRCA1*- и *BRCA2*-гените и се характеризира с повишен риск за карцином на гърда (40-80%), ОК (11-40%), карцином на гърда при мъже (1-10%), простатен карцином (39%) и карцином на панкреас (1-7%). Мутациите в *BRCA2* повишават също и риска за меланом.

Приблизително 10% от жените с ОК са носители на мутации в *BRCA1*- и *BRCA2*-гените. Този процент намалява с възрастта – от 14% при жени, диагностицирани в четвърто десетилетие, до 7% при жени, диагностицирани в шесто десетилетие. Доживотният риск за ОК в общата популация е 1-2%, докато при носители на мутации е 10-60%. Мутации в *BRCA1*- и *BRCA2*-гените съвместно определят 85% предразположеност към НВОС.

Патологичните мутации в гените *BRCA1* и *BRCA2* се предават в потомството по автозомно-доминантен път с вероятност 50%. По-голямата част от жените с наследствен ОК са наследили *BRCA1*- или *BRCA2*-мутации от болните си майка. Останалите нямат болен родител, което може да се дължи на различни причини: непълна пенетрантност на гена, променлива възраст за развитие на карцином, намаляване на риска чрез профилактична хирургия или преждевременна смърт. При откриване на наследена патологична *BRCA1*- или *BRCA2*-мутация във фамилии, близки родственици от първа или втора степен на болния също се нуждаят от генетично изследване за предразположеност, за да може да се подложат на ефективно проследяване и ранна интервенция при откриване на карцином.

При евреи Ашкенази двата гена са засегнати от специфични мутации, разпространени с висока честота, затова при тях генетичната предразположеност се определя сравнително лесно. При останалите популации са описани голям брой мутации в *BRCA1* или *BRCA2*, което затруднява генетичното изследване и консултиране на пациентите. Генетичните изследвания трябва да се извършват под ръководството на високо квалифицирани генетични консултанти.

При носителство на патологична мутация в *BRCA1*-гена доживотният риск за карцином на гърда е 50-80%, а за ОК – 24-40%. В общата популация рискът за карцином на гърда е съответно 5.9% за жени в трето десетилетие и намалява с увеличаване на възрастта до 1.8% през седмо десетилетие. Карциномът на гърда включва инвазивен и дуктален карцином *in situ* (DCIS), а ОК включва епителиален овариален карцином, карцином на Фалопиева тръба и първичен перитонеален карцином. При носителство на патологична мутация в *BRCA2*-гена доживотният риск за карцином на гърда при мъже е 5-6% и е повишен за карцином на панкреас и меланом. Предположение за наследена патологична мутация в *BRCA2*-гена възниква при данни за фамилна анамнеза, подобна на тази за *BRCA1*-гена, но също така и при карцином на панкреас в допълнение към карцином на гърда/овариален карцином (КГ/ОК) (Табл. 1).

Генотип-фенотип корелации. Рискът за карцином варира в зависимост от функционално засегнатия ген и от локализацията на мутацията. Рискът е по-висок при носителство на *BRCA1*-мутация в сравнение с *BRCA2*. Мутации, локализиращи в 11 екзон на ген *BRCA2*, известен като клъстерен район за ОК (OCCR), създават по-висок риск за НВОС от други локализации на мутациите.

ФАМИЛЕН РИСК И ГЕНЕТИЧНИ МАРКЕРИ ПРИ ОВАРИАЛЕН КАРЦИНОМ

Таблица 1. *BRCA1*- и *BRCA2*-асоциирани карциноми.

Карциноми	Риск за обща популация	Мутационен риск	
		<i>BRCA1</i>	<i>BRCA2</i>
Гърда	12%	50-80%	40-70%
Вторичен първичен карцином	3.5% до 11% за 5-годишен интервал	27% за 5 години	12% за 5 години 40-50% за 20 години
Овариален	1-2%	24-40%	11-18%
Гърда при мъже	0.1%	1-2%	5-10%
Простатен	15% (Еврейски произход) 18% (Афроамериканци)	< 30%	< 39%
Панкреасен	0.50%	1-3%	2-7%

Освен високопенетрантните гени *BRCA1* и *BRCA2*, моногенен риск за НВОС се създава и от други гени с висока или умерена пенетрантност, напр. *RAD51C*. Мутации в *RAD51C*-тумор-супресорен ген се откриват при приблизително 1.5-4% от всички семейства, предразположени към карцином на гърда и яйчници. Този ген играе централна роля в процеса на възстановяване на нарушения в ДНК. Предварителни проучвания определят *RAD51C* като предразполагащ ген. В момента не се предлага като част от рутинните диагностика, тъй като

рядко мутира и няма достатъчно данни за неговата пенетрантност. Въпреки това, Германският генетичен консорциум предлага тестване на подходящи семейства, като част от проспективно клинично изследване за валидиране.

Други гени за предразположеност. Около 50% от НВОС семейства са *BRCA1/2*-отрицателни. При тях се допуска роля на други неизвестни високопенетрантни гени за предразположеност, както и комбиниран ефект на умерено и слабо пенетрантни гени² (Табл. 2). Тези гени играят роля за по-

Таблица 2. Гени за предразположеност към НВОС.

Рискови гени	Повишен риск	Гени/синдроми
Високопенетрантни	5-20 пъти	<i>BRCA1/BRCA2/RAD51C/RAD51D/BRIP1</i> : НВОС <i>TP53</i> : <i>Li-Fraumeni</i> синдром <i>STK11/LKB1</i> : <i>Peutz-Jeghers</i> синдром <i>PTEN</i> : <i>Cowden</i> синдром
Умерено пенетрантни	1.5-5 пъти	<i>CHEK2, PALB2, BRIP1, ATM</i>
Слабо пенетрантни	0.7-1.5 пъти	<i>FGFR2, TOX3, MAP3K1, CAMK1D, SNRPB, FAM84B/c-MYC, COX11, LSP1, CASP8, ESRI, ANKLE1, MERIT40</i>

правка на ДНК-нарушения, затова тумори, асоциирани с мутации в тях, са чувствителни към платинови производни и PARP-инхибитори.

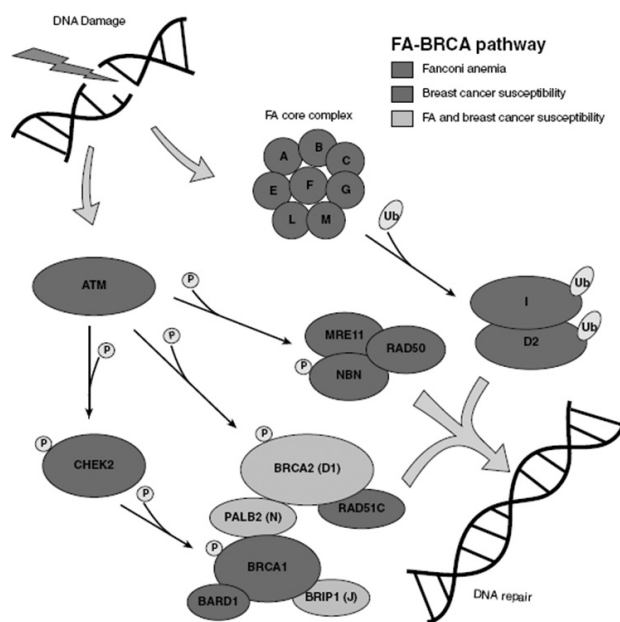
Мутации в други гени, различни от *BRCA1* и *BRCA2*, са редки, но заедно те съставляват значителна част от наследствените случаи. Най-малко 16 гени създават предразположеност към наследствен ОК, затова оценката на риска изисква да се изследват много гени. Тъй като разходите за геномна диагностика спадат бързо, практиката за оценяване на предразположеност към рак чрез секвениране на един ген бързо остарява. Чрез новите геномни технологии могат да бъдат определени патологични герминативни мутации в голям брой гени, може да се подобри оценката на наследствения риск и могат да бъдат идентифицира лица, кандидати за целева превенция, и лица, които изборително ще се възползват от PARP-инхибитори.

Модулатори на *BRCA1* и *BRCA2*. Варианти с нисък риск може да повлияят върху началото на карцином на гърда или на ОК при носители на *BRCA1*- и *BRCA2*-мутации. Например, модулатор на *BRCA2*-мутации се явява вариант с нисък риск в гена *FGFR2*, а модулатор на *BRCA1*-мутация е вариант на гена *MERIT40*. Необходими са допълнителни изследвания за определяне на синергичното им действие, водещо до клинично значимо увеличаване на риска.

Общи генетични причини за анемия на Фансо̀ни и карцином на гърда. Анемията на Фансо̀ни (FA) е рядка болест с аутозомно или Х-свързано рецесивно наследяване, характеризираща се с хромозомна нестабилност, апластична анемия в детска възраст, вродени аномалии, повишена чувствителност към левкемия и други злокачествени нарушения. Дължи се на мутации в 14 гени. Техните протеини участват заедно в откриването и възстановяването

на повреди в ДНК. Моноалелни мутации в един от гените на FA създават предразположеност към карцином на гърда и ОК, докато биалелни мутации в гена водят до развитие на FA. Идентифицирани са много допълнителни гени в пътя на FA-BRCA, които увеличават чувствителността към карцином на гърда: *ATM* (фосфорилира *BRCA1*), *CHEK2*, *BARD1*, *MRE11A*, *NBN* (*NBS1*), *RAD50*, *RAD51C*, *BRIP1* (*FANCF*) и *PALB2* (*FANCL*). По-нови данни предполагат участие на тези гени и при ОК³ (Фиг. 1). Герминативни мутации в тях са идентифицирани и при жени с ОК, с изключение на *ATM*.

Цялостни геномни асоциативни изследвания. Широкомащабни GWAS-изследвания разкриват варианти (единични нуклеотидни замени – SNPs) на хромозомни райони 19p13, 2q31, 9p22.2 и 8q24. Потенциални кандидат-гени в тези локуси са: *BNC2*, *HOXD1*, *MYC*, *TIPARP*, *SKAP* и *BRCA1*-взаимодействащ ген *C19orf62*.



Фигура 1. Схема на гените в FA-BRCA път и ролята им за предразположеност към карцином на гърда.

Наследствен гинекологичен карцином. Той е най-чест от трите наследствени ракови синдроми. Включва ОК, карцином на Фалопиеви тръби, перитонеум и матка.

Сдружението на гинеколозите онколози (SGO, 2014) препоръчва генетична консултация и генетични изследвания на пациенти с ОК или ендометриален карцином. Резултатите от генетичните изследвания могат да разкрият жени с повишен риск за вторични карциноми, могат да подобрят ранната диагноза и превенция на рака в други членове на обременените фамилии.

Овариален карцином. Препоръките на SGO, 2014, подчертават необходимост от идентифициране на генетични фактори, които увеличават риска за ОК. Наследени патологични мутации в *BRCA1*- и *BRCA2*-гените са относително редки (при 15% от ОК), но създават висок доживотен риск (15-50%) за развитие на наследствен гинекологичен карцином. Фамилиите с наследствен карцином обикновено, но не винаги, имат няколко болни с ранно начало на болестта. Около една трета от жените с наследствен ОК нямат близки родственици с карцином и около 35% от тях са диагностицирани след 60-годишна възраст. На болните трябва да бъде предложена генетична консултация и изследване даже и при липса на фамилна история за карцином с оглед на възможностите за лечение с нови таргетни терапии (PARP-инхибитори) при носители на патологични мутации в *BRCA1* и *BRCA2*.

Здрави носители на патологични мутации в *BRCA1*- и *BRCA2*-гените трябва да бъдат консултирани за предприемане на превантивни мерки в репродуктивна възраст и да получат съвет за профилактична двустранна салпинго-оофоректомия в по-късна възраст. Геномните анализи ежегодно разкриват нови генетичните варианти, асоциирани с ОК. Те са по-чести от *BRCA1/2*-патологични мутации, но повишават в мно-

го по-малка степен риска. Следва да бъдат потвърдени при мащабни проучвания, преди да се препоръчат като маркери за предразположеност.

Карцином на Фалопиева тръба. Той е включен в спектъра на карциноми, свързани с мутации в *BRCA1* и *BRCA2*.

Първичен перитонеален карцином. Хетерозиготи за *BRCA1*-мутация са също така изложени на риск за първичен папиларен серозен карцином на перитонеума – злокачествена болест, неразличима от серозен епителиален ОК. Първичният папиларен серозен карцином на перитонеум се свързва по-рядко с *BRCA2*-мутации.

Наследствен неполипозен карцином на дебело черво (HNPCC, синдром на Lynch). Наследява се по автозомно-доминантен път и се характеризира с повишен доживотен риск от карцином на дебело черво – 80% (диагностициран често към 40-годишна възраст), карцином на ендометриум (матка) – 40%, ОК – 10% и други ракови заболявания (стомах, тънко черво, пикочен тракт и жлъчни пътища). При 70% от фамилиите с *Lynch* синдром се установяват предимно мутации в *MSH2* или *MLH1*, в *MSH6* или *PMS2*. По-рядко синдромът се дължи на делеции в *EPCAM* или на наследено промоторно метилиране на *MLH1*, което води до подтискане на *MSH2* и *MLH1*.

Наследени мутации в *MMR*-гени причиняват микросателитна нестабилност (MSI) и водят до ускорено натрупване на нови мутации. Генетичното изследване с конвенционално секвениране е трудно, тъй като следва да се секвенират пет гени, за да бъде идентифициран генетичния дефект. Препоръчва се генетична консултация преди и след провеждане на генетичния анализ.

Наличие на HNPCC-синдром се допуска при определена фамилна анамнеза (ревизирани Amsterdam и Bethesda ръководства). Критериите *Amsterdam II* имат за цел

да установят клинични критерии за идентифициране на *Lynch* синдром в рисковите фамилии: (i) три или повече родственици с карциноми, асоциирани с *Lynch* синдром (единият трябва да бъде родственик от първа степен на другите двама); (ii) карциноми, асоциирани с *Lynch* синдром, в болни от поне две поколения; (iii) най-малко един карцином, диагностициран на възраст преди 50 години. В анализа се изключва фамилна аденоматозна полипоза. Допуска се с по-малка вероятност, че HNPCC-синдром може да има в семейство с един случай на ранно начало на колоректален карцином и един случай на ОК, диагностициран във всяка възраст.

Ревизираните критерии *Bethesda* имат за цел да идентифицират индивиди с карцином на дебело черво, съмнителни за *Lynch* синдром, които да бъдат допълнително изследвани (критериите са приложими и за случаи с ендометриален карцином): (i) колоректален карцином, диагностициран на възраст преди 50 години; (ii) наличие на синхронни, метахронни колоректални или други HNPCC-асоциирани тумори, независимо от възрастта; (iii) колоректален карцином с висока степен на микросателитна нестабилност, хистологично диагностициран при пациенти преди 60-годишна възраст; (iv) колоректален карцином, диагностициран при пациент с един или повече родственици от първа степен с HNPCC-свързан тумор, като единият от карциномите е диагностициран преди 50 години; (v) колоректален карцином, диагностициран при пациент с двама или повече родственици от първа или втора степен с HNPCC-свързан тумор, независимо от възрастта.

Най-малко 16 гени от FA–BRCA-пътища са асоциирани с наследствен ОК: *BRCA1*, *BRCA2*, *RAD51C*, *RAD51D*, *BRIP1*, *BARD1*, *CHEK2*, *MRE11A*, *NBN*, *PALB2*, *RAD50*; Mismatch repair-гени: *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*; други гени: *TP53*.

Освен с *Lynch* синдром, наследственият КГ/ОК може да бъде асоцииран с други наследствени ракови синдроми, като *Cowden* (мутации в *PTEN*, *SDHB*, *SDHD* и *KLLN*), *Li-Fraumeni* (*CHEK2* и *TP53*), *Peutz-Jeghers* (*STK11*), наследствен дифузен стомашен карцином – HDGC (*CDH1*).

Характеристики на наследствен овариален карцином

Той се различава от спорадичния карцином по следните особености: (а) среща се в по-млада възраст – около 50-годишна възраст (при *BRCA*-асоцииран ОК) и на 40 години (при HNPCC); (б) прогнозата при *BRCA*-свързани фамилни случаи е малко по-добра; (в) туморите по-често от очакваното се характеризират със свръхекспресия на *HER2/neu*. Туморите при жени с *BRCA1*-или *BRCA2*-мутации обикновено са папиларни серозни аденокарциноми (над 90%) с характеристики, сходни на спорадични тумори.

Прогноза. Данните от проучванията на преживяемост при жени с наследствена предразположеност, определена от патологични мутации в *BRCA1/BRCA2*-гени, са противоречиви. Обобщените резултати от 26 проучвания сочат по-добра преживяемост на индивиди с *BRCA1*-или *BRCA2*-мутация в сравнение с жени без мутация (*BRCA1* HR 0.78, 95% CI 0.68-0.89; *BRCA2* HR 0.61, 95% CI 0.50-0.76). Мащабно популационно проучване на случаи-контроли разкрива по-добър отговор към платина-базирана терапия, по-дълга преживяемост без прогресия на болестта и по-добра обща преживяемост на жени с наследени *BRCA1/2*-мутации и ОК.⁴ Платина-чувствителни епителни овариални тумори с по-голяма вероятност имат *BRCA1/2*-мутации от платина-резистентни тумори.

Определяне на риск за наследствен карцином

Оценка на вероятност за наследяване на BRCA1- или BRCA2-мутация. В литературата се натрупват все повече доказателства в подкрепа на ползата от оценка на генетичния риск, провеждане на генетични изследвания и определяне на клиничното поведение при индивиди с определен наследствен раков синдром. Например в САЩ през 2005 г. USPSTF (U.S. Preventive Services Task Force) препоръчва оценка на генетичен риск и определяне на здрави лица, подходящи за BRCA1/2-изследване поради повишен риск за НВОС, базиран на конкретни критерии и фамилна история. През 2009 г. Работна група за оценка на приложимост на геномика в клиничната практика и превенция (EGAPP) приведе достатъчно доказателства в подкрепа на препоръката на хора с новодиагностициран карцином на дебелото черво да се предлагат генетични тестове за Lynch синдром с цел снижение на заболяемостта и смъртността в техните роднини.

Разработени са различни модели, с които може да се оцени вероятността даден индивид да е наследил мутация в BRCA1 или BRCA2. Модел на Giovanni Parmigiani, Donald A. Berry, Omar Aguilar⁵ се основава на данни от фамилна анамнеза за КГ/ОК в роднини от първа и втора степен. Особено внимание се обръща на степента на родствена връзка, начало на болестта, възраст на членове на семейството, които не са болни. Тази информация се събира по време на генетична консултация и преди провеждане на генетични тестове. Моделът не взима предвид възможността нови гени, различни от BRCA1 и BRCA2, да играят роля за фамилния карцином. Моделът на Frank TS, et al. използва информация за индивидуална и фамилна анамнеза при оценка на вероятността за идентифициране на мутация

в BRCA1 или BRCA2.⁶ Авторите са изследвали 10 000 лица за носителство на патологични мутации в двата гена и са потърсили фенотип/генотип корелации с клинични данни; идентифицирани са 17.2% носители на патологични мутации сред изследваните лица, 20% – при жени с карцином на гърда и 34% – при жени с ОК.

Най-често използваните модели за определяне на генетична предразположеност към карцином на гърда и ОК са таблиците на Myriad, BOADICEA, BRCAPRO и Tyrer.⁷⁻¹⁰

Всеки модел има уникални особености, определени от методиката за изчисляване, размера на извадката и населението. Тези генетични рискови модели използват логистична регресия, Bayesian-анализ, както и емпирични данни, включени в таблици (виж Табл. 3, NCI, Genetics of Breast and Ovarian Cancer, PDQ). Според ASCO¹¹ тези модели не изчисляват количествен праг, който да се използва при определяне на целесъобразността от генетични изследвания. Те са валидирани при различни проучвания и са подходящи за типични ракови фамилии с КГ/ОК. Повечето модели не включват други BRCA-свързани карциноми (карцином на панкреас и простата).

Факторите, които ограничават възможностите на моделите и намаляват точността при определяне на риска, са: профилактична хирургия, малки фамилии и малък брой родственици по женска линия. Състояния след оофоректомия и мастектомия, които намаляват риска за развитие на карцином, могат да повлияят върху определяне на вероятност за носителство на мутации в BRCA1- и BRCA2-гени. Моделите не са подходящи за малки фамилии, които имат по-малко от двама роднини от първа или втора степен на родство по женска линия, преживели след 45 години. Моделите BRCAPRO и BOADICEA са подобрени след добавяне на допълнителни данни за естроген-рецептор

Таблица 3. Най-разпространени модели за определяне на вероятност за наследени BRCA1/BRCA2-мутации

	Таблицы на Myriad	BRCAPRO	BOADICEA	Tyrer-Cuzick
Метод	Емпирични данни от Myriad Genetics	Статистически модел	Статистически модел	Статистически модел
Характеристики на модела	Пробандът може да няма карцином на гърда или ОК	Пробандът може да има или да няма карцином на гърда или ОК	Пробандът може да има или да няма карцином на гърда или ОК	Пробандът трябва да е здрав
	Диагноза на карцином на гърда, поставена на възраст < 50 или > 50 години	Отчита се точна възраст, на която е диагностициран карцином на гърда или ОК	Отчита се точна възраст, на която е диагностициран карцином на гърда или ОК	Допълнително включва репродуктивни фактори и индекс на телесна маса
	Използва се при карцином на гърда в ≥ 1 болен родственик, ако е диагностициран < 50-годишна възраст	Използва се преди генетично изследване във фамилии (BRCA1/BRCA2-мутации-негативни родственици)	Включва всички родственици от I и II ст. на родство със и без карцином	
	Използва се при ОК в ≥ 1 родственик, заболял във всяка възраст	Използва се при лица с оофоректомия	Използва се при евреи Ашкенази	
	Използва се при евреи Ашкенази	Включва всички родственици от I и II ст. на родство със и без карцином		
	Много лесен за използване	Използва се при евреи Ашкенази		
Ограничения	Опростен/ограничен от структурата на семейството	Изисква софтуер и отнема много време за въвеждане на данни	Изисква софтуер и отнема много време за въвеждане на данни	Проектиран за лица без карцином на гърда
	Ранно начало на карцином на гърда	Включва само родственици от I-II ст.; може да се наложи пробандът да бъде сменен, за да се определи най-добре рискът и за отчитане на болестта по бащина линия	Включва само родственици I-II ст.; може да се наложи пробандът да бъде сменен, за да се определи най-добре рискът	
		Може да надцени риска при билатерален карцином на гърда		
		Може да е по-подходящ за лица от Северна Европа в сравнение с малцинствено население		

(ER), прогестерон-рецептор (PgR) и рецептор за човешки епидермален растежен фактор 2 (HER2/neu).^{12, 13}

Генетична консултация. Генетичната консултация е задължителна преди и след провеждане на генетично изследване за предразположеност към карцином. Тя е сложен процес, който включва идентифициране и консултиране на лица с повишен риск, оценка на риск за наследствен карцином на базата на генетични изследвания, превенция и моделиране на риска за пациенти и техни биологични роднини. Генетичната консултация включва също повишаване на знанията на пациента за наследствени ракови синдроми и помощ при справяне с психологическите реакции, които могат да появят в семейства с повишен риск.

Оценка на генетичния риск за рак се предлага на пациенти с лична и/или фамилна история. Носителство на *BRCA1/2*-мутации, създаващи генетична предразположеност към ОК, може да се предположи при следните данни от фамилната анамнеза¹⁴⁻¹⁶: (1) карцином на гърда, диагностициран при жени на/под 50-годишна възраст; (2) ОК; (3) множествени първични карциноми, локализирани в една и съща гърда или в двете; (4) едновременни карцином на гърда и ОК; (5) карцином на гърда при мъже; (6) тройнонегативен карцином на гърда (негативни ER, PgR и HER2/neu); (7) карцином на панкреас в съчетание с карцином на гърда или ОК в един и същи индивид или в родственици от една и съща страна на семейството; (8) Ашкенази еврейско потекло; (9) двама или повече роднини с карцином на гърда, единият от които е диагностициран преди 50-годишна възраст; (10) трима или повече роднини с карцином на гърда, диагностициран във всяка възраст; (11) предварително определени *BRCA1*- или *BRCA2*-патологични мутация в членове на семейството.

При генетично консултиране на лица с наследствен карцином се спазват няколко препоръки, направени от National Society of Genetic Counselors, 2012.¹⁷

Първа препоръка: медицинската информация за пациента трябва да бъде дълбочена, фамилната история да обхваща три-четири поколения от родословието. Информацията за пациенти с карцином/или родственици с карцином трябва да включва: (i) органна локализация на тумора; (ii) възраст, на която е поставена диагнозата; (iii) брой на първични тумори; (iv) патология – степен и стадий на малигнения тумор; (v) патология на бенигнени тумори; (vi) терапия (хирургия, химиотерапия, лъчелечение). Тъй като медицинската информация за членове на фамилиите се променя с времето, родословието трябва да се актуализира периодично. Данните от фамилната анамнеза може да бъдат лимитирани в резултат на различни причини: малки фамилии, неизвестна фамилна анамнеза (включително осиновяване), наличие на членове на семейството, които са починали в ранна възраст по други причини, извън карцином. Тези ограничения могат да “маскират” присъствието на наследствен карцином и трябва да бъдат взети предвид по време на оценката и генетичното консултиране.

Втора препоръка: оценката на генетичния риск за карцином личната и фамилната информация се използва, за да се определи дали дадено лице/семейство има среден, леко повишен или повишен риск и за да се използва за диференциална диагноза на наследствени ракови синдроми. При откриване на нови гени за предразположеност списъкът на диференциални диагнози може да се разширява и пациенти, които преди това са имали негативни резултати от генетични тестове, могат да се възползват от допълнителни генетични изследвания.

Фактори, сочещи за фамилна история, които се използват при оценка на риск, са: (1) няколко близки роднини с подобни злокачествени тумори или свързани с ракови заболявания, (2) ранна възраст при поставянето на диагнозата, (3) индивид с повече от един първичен тумор или двустранни карциноми в сдвоени органи, (4) присъствие на редки карциноми, (5) етническа принадлежност и др.

Трета препоръка: генетично изследване се предлага при изпълнение на следните условия: (i) индивидът има лична или фамилна история, която предполага наследствен раков синдром; (ii) резултатът от генетичното изследване може да бъде адекватно интерпретиран; (iii) изследването ще се отрази върху поведението към пациента или неговите родственици; (iv) потенциалната полза от изследването надвишава потенциалния риск; (v) изследването е доброволно; (vi) индивидът, който иска да се изследва, трябва да даде информирано съгласие.

Генетично изследване обикновено не се предлага на деца под 18 години, които нямат карцином, с изключение на случаи, при които има голяма вероятност за развитие на карцином през детството.

Като допълнителни възможности за управление на наследствен раков синдром могат да бъдат използвани различни репродуктивни опции: асистирана репродукцията със или без донорска яйцеклетка или сперматозоиди, пренатална и предимплантационна генетична диагностика (PGD). Пренатална диагностика и селективно прекъсване на бременността са осъществими, но може да не бъдат приемливи по лични, социални или етични причини за някои индивиди.

Четвърта препоръка: информирано съгласие се предлага на пациента за подпис преди провеждане на генетично изследване за предразположеност към карцином. Процесът на предоставяне на информирано съ-

гласие трябва да включва: (i) обсъждане на точния ген (и), който ще се изследва, (ii) възможни резултати от такова изследване, (iii) въпроси за специфично поведение според резултатите от теста, (iv) преглед на ползи, рискове и ограничения; (v) информация за алтернативи на генетично изследване. Тази информация трябва да бъде представена по лесно разбираем за пациента начин.

Пета препоръка: съобщаването на резултата от генетичното изследване трябва да включва: (i) персонална интерпретация на резултата, (ii) повторна оценка на риска от карцином и (iii) идентификация на членове с повишен риск в семейството. Като се има предвид сложната интерпретация на резултатите и емоционални реакции, предизвикани от всички видове тестове, резултатите се дават лично на пациента от специалист по медицинска генетика.

Тестове за оценка на риск

Генетично изследване на BRCA1- и BRCA2-гени. Изследването за генетична предразположеност към НВОС се извършва с различни подходи: (1) таргетен мутационен анализ; използва се при популации със специфична известна мутация, напр. при евреи Ашкенази се откриват три чести герминативни мутации – с.68_69delAG (BRCA1), с.5266dupC (BRCA1), и с.5946delT (BRCA2); (2) секвенционен анализ на цял ген; препоръчва се при неизвестна мутация във фамилията; този подход открива малки, интрагенни делеции/инсерции, missense, nonsense-мутации и мутации в splice-място, но не може да определи делеции/дупликации на цял екзон или на големи секвенции; (3) други методи за откриване на нарушения, които не могат да се установят със секвенционен анализ; използват се различни методи, като количествен PCR, MLPA, микрочипови технологии и др.

Идентификацията на генетичен риск за карцином чрез генетична консултиране и ге-

нетично изследване може да окаже влияние върху терапевтичното поведение и резултатите от лечението. Например пациенти с карцином на гърда в ранен стадий, които са наследили патологична *BRCA*-мутация, могат да решат да се подложат на двустранна мастектомия и салпинго-оофоректомия и лъчетерапия, за да се намали риска им за развитие на карцином на контралатерална гърда. Пациенти с по-късен стадий на карцином на гърда могат да бъдат подходящи за проучване на нови таргетни терапии, като PARP-инхибитор, действащ по пътя за поправка на ДНК, засегнат от *BRCA* мутации. Монотерапия с *olaparib* предстои да бъде одобрена от FDA като поддържащо лечение на пациенти с наследена *BRCA*-мутация и с рецидивирал високостепен серозен ОК, който първоначално се е повлиял от платина-базирана химиотерапия. *Olaparib* е първи от класа PARP-1,-2,-3-инхибитори, който селективно експлоатира дефектния ремонтен път в ДНК чрез хомоложна рекомбинация в ракови клетки. Пациенти с карцином на гърда или други видове рак, които носят *TP53*-мутация, не са подходящи за лечение с лъчелечение поради повишен риск за радиационно индуциран карцином. Пациенти с колоректален карцином и dMMR не трябва да бъдат лекувани с флуоропиримидини, тъй като тя е неефективна.

Геномната информация допринася не само за идентифициране на риск, но и за персонализиране на терапии и за подобряване на лечебни резултати.

Собствени изследвания

За първи път в България са изследвани 110 лица за носителство на *BRCA1/BRCA2*-мутации – 39 лица с фамилна или наследствена история на болестта (30 пациенти с карцином на гърда или ОК и 9 здрави лица) и 71 здрави контроли без фамилна история от същата възрастова група (35 ± 10). Изследването е проведено с цел да се определи

спектъра на генетичните варианти в двата гена и техния тип – клинично значими варианти (патологични мутации), варианти с неизвестно клинично значение (VUS) и полиморфизми. Секвенирането на двата гена е проведено с NGS-технология, основана на масивно паралелно секвениране на ДНК-фрагменти. С тази нова технология се генерира огромно количество информация и има възможност за едновременно изследване на много пациенти за много гени.¹⁸

При 5 пациенти (16.7%) са идентифицирани патологични варианти в един от двата основни гена, създаващи предиспозиция към КГ/ОК: (а) мутации в *BRCA2*-гена – в хромозомна позиция chr13:32890665, засягаща първа позиция на 5' сплайс място след екзон 2; (б) мутация c.2806_2809delAAAC, p.Ala938ProfsTer21; (в) мутация c.9089_9090insA, p.Thr3033AsnfsTer11 и (г) мутации в *BRCA1*: at chr17:41219635, предизвикваща три-нуклеотидна делеция без промяна в рамката на четена, водеща до делеция на валин 1688 и мутация c.3700_3704delGTAAG, p.Val1234GlnfsTer8. В пациенти и контроли са определени 7 вероятно полиморфни варианти в двата гена (Табл. 4) и 17 разпространени варианти. При това изследване за първи път са идентифицирани 3 разпространени варианти в *BRCA2*, описани само в България: chr13:32973737, T/-, SNP в 3'-UTR на екзон 27; chr13:32973280, A/-, мононуклеотидна делеция в 5'-UTR на екзон 27; chr13:32973924, T/-, мононуклеотидна делеция.

При пациенти с фамилни данни за моногенно наследяване на карцинома допълнително е проведено изследване чрез таргетно секвениране с TruSight Cancer панел на 16 лица – 6 болни с КГ/ОК, 9 здрави лица с фамилна обремененост и 1 болен, насочен за изследване с предварителна диагноза *туберозна склероза*. Панелът е разработен от Illumina в колаборация с колектива на Dr N. Rahmann от Institute of Cancer Research (ICR), London.

Таблица 4. Вероятно полиморфни варианти в BRCA1/2.

Ген	Позиция	Вариант	Описание
Пациенти			
BRCA1	41277354	G>A	5'-UTR вариант в екзон 1 (2 пациенти). Позицията не е консервативна сред бозайници.
BRCA2	32889548	C>T	Вариант нагоре от екзон 1, няколко бази нагоре от високо консервативен район на промотора. Позицията не е консервативна сред бозайници.
Контроли			
BRCA1	41246812	A>C	Leu246Val missense вариант в екзон 11; ВИС-неизвестен ефект, установен е 70 пъти, предимно в лица от Западна Европа.
BRCA2	32973748	A>G	Вариант в 3'-UTR. Позицията не е консервативна сред бозайници.
BRCA2	32973660	C>T	Вариант в 3'-UTR. Позицията не е слабо консервативна сред бозайници.
BRCA2	32889593	G>A	Вариант нагоре от екзон 1, а CpG-богат район на промотора. Фероятно място за свързване на транскрипционни фактори. Позицията не е консервативна сред бозайници.
BRCA2	32889548	C>T	Вариант нагоре от екзон 1, няколко бази нагоре от високо консервативен район на промотора. Позицията не е консервативна сред бозайници.

Таблица 5. Гени, включени в TruSight Cancer панел.

AIP	CDH1	EPCAM	FANCE	KIT	PALB2	RET	SUFU
ALK	CDK4	ERCC2	FANCF	MAX	PHOX2B	RHBDF2	TMEM127
APC	CDKN1C	ERCC3	FANCG	MEN1	PMS1	RUNX1	TP53
ATM	CDKN2A	ERCC4	FANCI	MET	PMS2	SBDS	TSC1
BAP1	CEBPA	ERCC5	FANCL	MLH1	PRF1	SDHAF2	TSC2
BLM	CEP57	EXT1	FANCM	MSH2	PRKARIA	SDHB	VHL
BMPRIA	CHEK2	EXT2	FH	MSH6	PTCH1	SDHC	WRN
BRCA1	CYLD	EZH2	FLCN	MUTYH	PTEN	SDHD	WT1
BRCA2	DDB2	FANCA	GATA2	NBN	RAD51C	SLX4	XPA
BRIP1	DICER1	FANCB	GPC3	NF1	RAD51D	SMAD4	XPC
BUB1B	DIS3L2	FANCC	HNF1A	NF2	RB1	SMARCB1	
CDC73	EGFR	FANCD2	HRAS	NSD1	RECQL4	STK11	

ФАМИЛЕН РИСК И ГЕНЕТИЧНИ МАРКЕРИ ПРИ ОВАРИАЛЕН КАРЦИНОМ

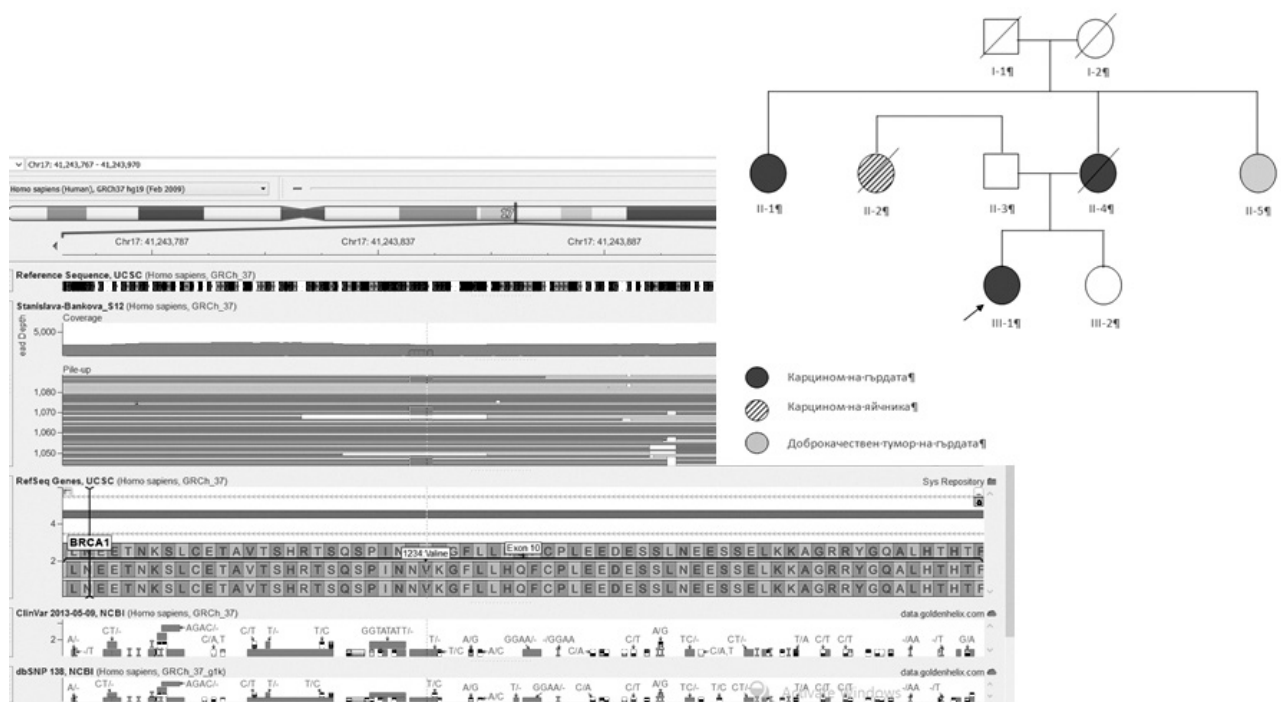
В него са включени 94 известни рискови гени, асоциирани с ракови заболявания, и 284 SNPs, показали корелация с ракови заболявания при геномни асоциативни проучвания (Табл. 5). От 16 изследвани индивиди патологични мутации са установени при 9 лица (5 болни и 4 здрави), освен в *BRCA1/BRCA2* и в *TP53* (Табл. 6, Фиг. 2-6).

При пациент, насочен за генетично изследване със съмнение за туберозна склероза, след NGS-анализ диагнозата е променена в *анемия на Fanconi* на база на установени две известни патологични мутации в ген *FANCA*. Допълнително проведен тест с ДЕВ (диепоксидант) показва повишена хромозомна нестабилност и дефицит в репарацията на ДНК.

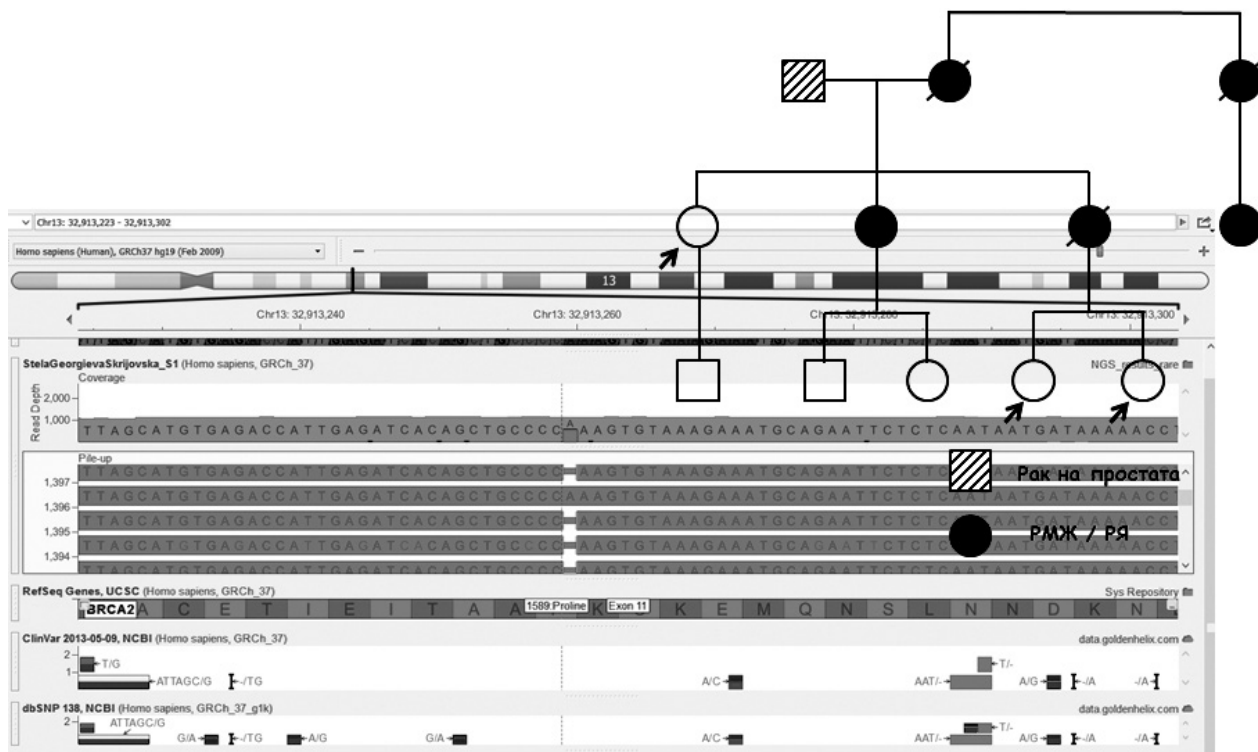
Таблица 6. Идентифицирани патологични мутации.

Ген	Мутация	Брой пациенти	Фенотип
<i>BRCA1</i>	c.3700_3704delGTAAA, p.Val1234GlnfsTer8	1	КГ
<i>BRCA2</i>	c.2806_2809delAAAC, p.Ala938ProfsTer21 c.9089_9090insA, p.Thr3033AsnfsTer11 c.4767delA, p.Lys1590SerfsTer27	1 1+1 3*	КГ КГ/здрав здрав
<i>TP53</i>	c.578A>T, p.His193Leu	1	КГ/ОК
<i>FANCA</i>	c.2574C>G, p.Ser858Arg c.3263C>T, p.Ser1088Phe	1	Obs. TS

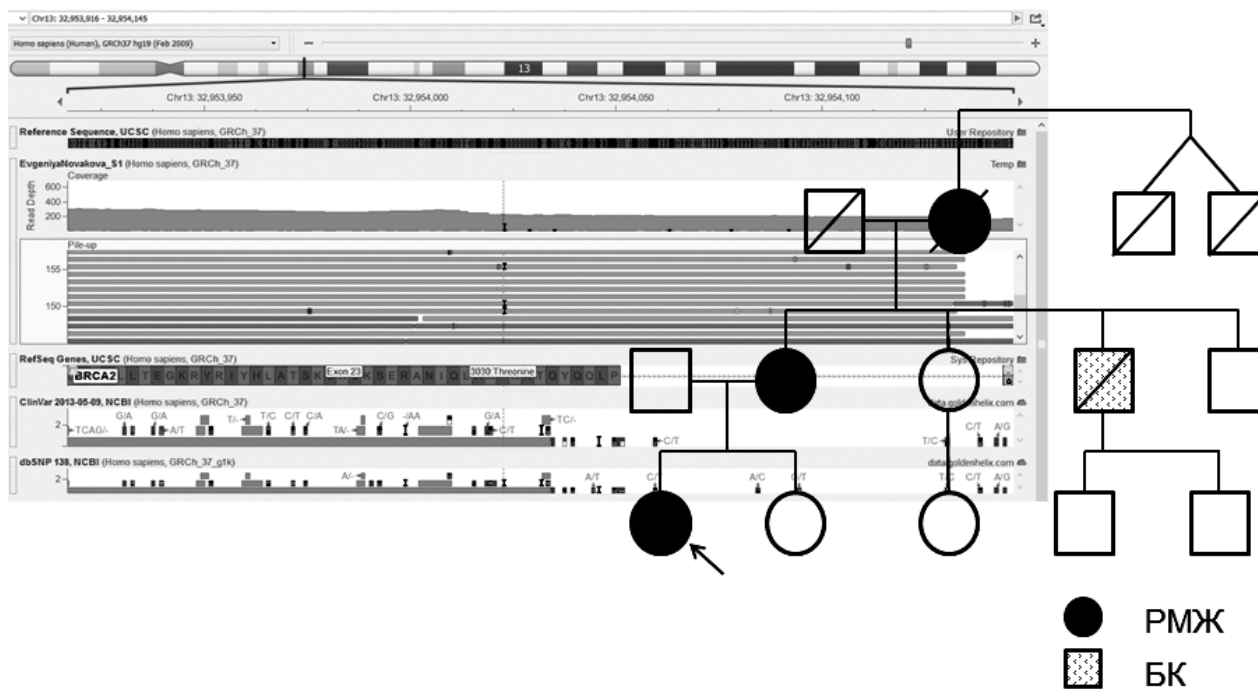
КГ – карцином на гърда; ОК – овариален карцином



Фигура 2. Мутация в *BRCA1*: p.Val1234GlnfsTer8.

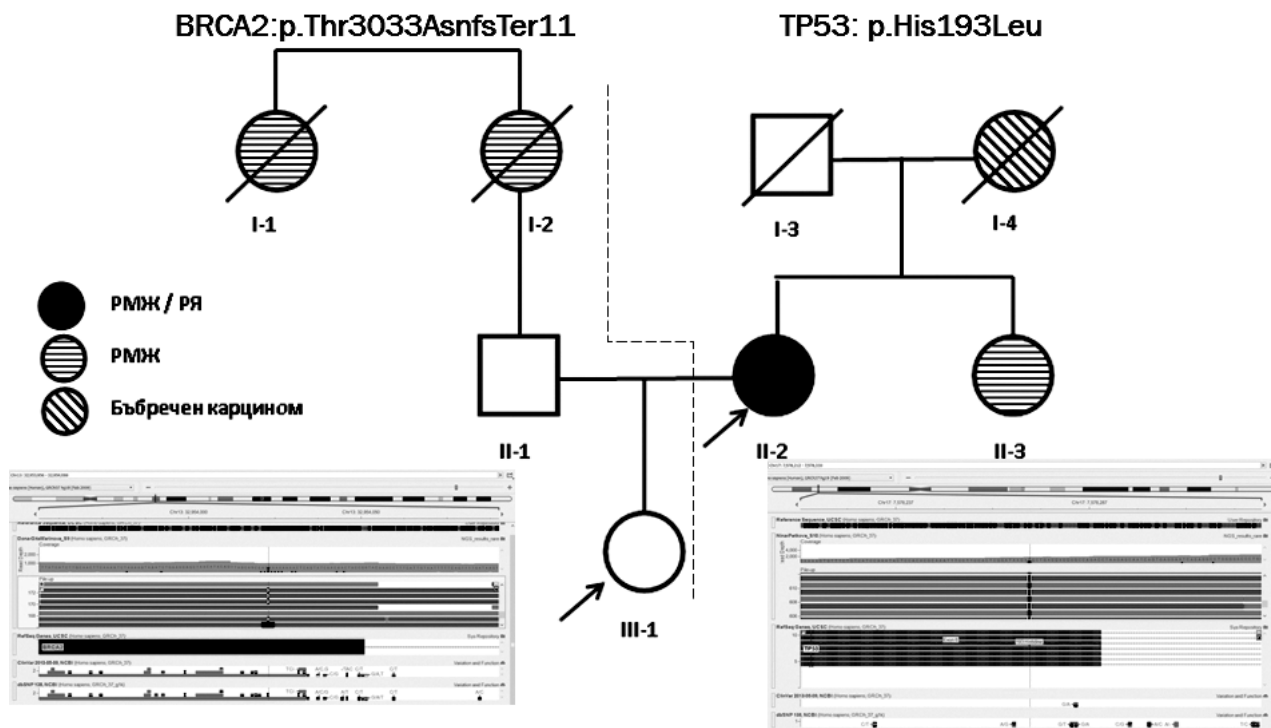


Фигура 3. Мутация в BRCA2: p.Lys1590SerfsTer27.

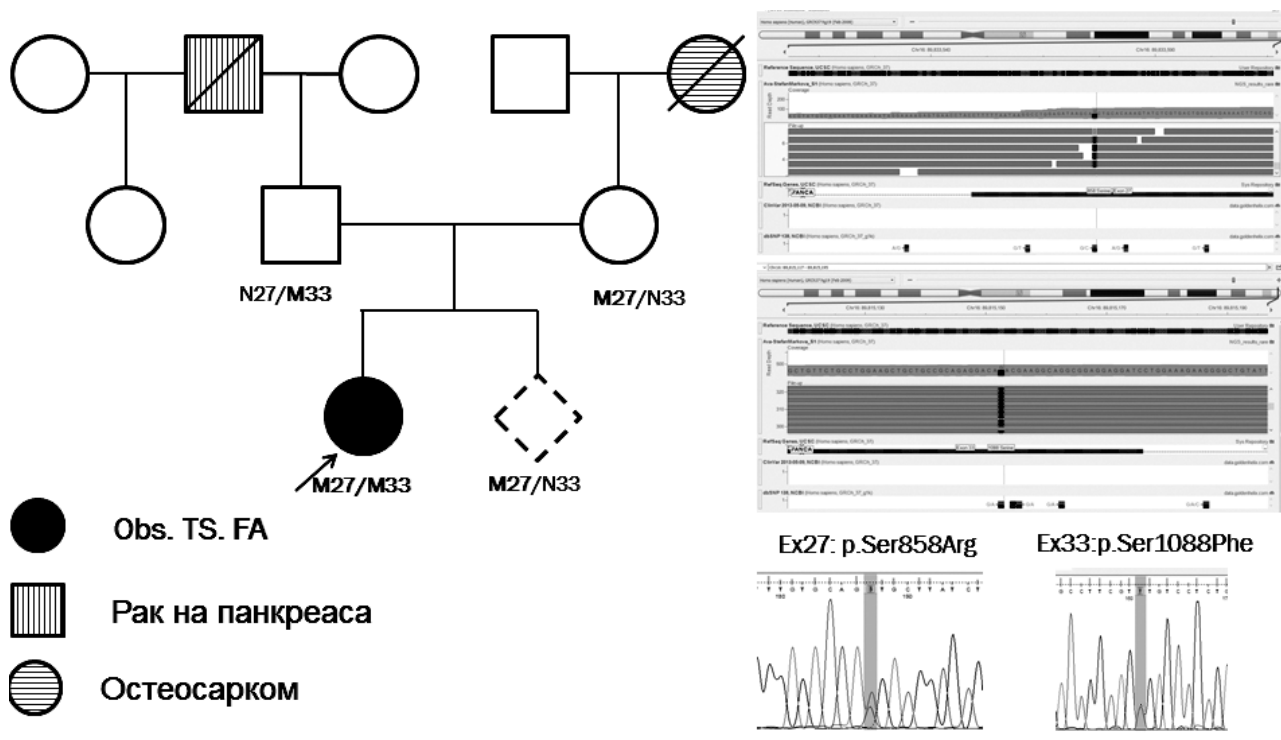


Фигура 4. Мутация в BRCA2: p.Thr3033AsnfsTer11.

ФАМИЛЕН РИСК И ГЕНЕТИЧНИ МАРКЕРИ ПРИ ОВАРИАЛЕН КАРЦИНОМ



Фигура 5. Мутация в *BRCA2* и *TP53*. В тази обременена фамилия при двама от членовете ѝ се установява носителство на патологични мутации в два различни гена: болната майка носи мутация в *TP53*-, а нейната дъщеря – в *BRCA2*-гена.



Фигура 6. *FANCA*: p.Ser858Arg и p.Ser1088Phe.

Проведеният анализ дава ценни първи данни за типа на патологични мутации в *BRCA1/2* при български пациенти с КГ/ОК, определя вероятно полиморфни варианти при пациенти и контроли, разкрива нови, неописани в литературата, разпространени в българска популация варианти и разкрива полезна допълнителна информация за мутационния статус на голям брой гени, свързани с туморогенеза при изследване с TruSight Cancer панел – *TP53* и *FANCA*. За първи път се описва рисковата фамилия с носителство на патологични мутации в два различни гена (*BRCA2* и *TP53*). Доказва се, че едновременното изследване на множество гени със секвениране от ново поколение дава възможност значително да се скъси времето за поставяне на генетична диагноза при хетерогенни болести (анемия на *Fanconi*), може да доведе до преразглеждане на клиничната диагноза и планиране на мерки за превенция на заболяване при родственици на пациента.

ЛИТЕРАТУРА

- Berliner JL, et al. NSGC Practice Guideline: Risk Assessment and Genetic Counseling for Hereditary Breast and Ovarian Cancer. *J Genet Counsel* 2013; 22: 155-163
- Alfons M, et al. Hereditary Breast and Ovarian Cancer. New Genes, New Treatments, New Concepts. *Dtsch Arztebl Int* 2011; 108 (19): 323-330
- Pennington KP, Swisher EM. Hereditary ovarian cancer: beyond the usual suspects. *Gynecol Oncol* 2012; 124: 347-353
- Alsop K, et al. BRCA mutation frequency and patterns of treatment response in BRCA mutation-positive women with ovarian cancer: a report from the Australian Ovarian Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2012; 30 (21): 2654-2663
- Parmigiani G, et al. Determining Carrier Probabilities for Breast Cancer–Susceptibility Genes BRCA1 and BRCA2. *Am J Hum Genet* 1998; 62: 145-158
- Frank TS, et al. Clinical characteristics of individuals with germline mutations in BRCA1 and BRCA2: analysis of 10,000 individuals. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1480-1490
- Antoniou AC, et al. The BOADICEA model of genetic susceptibility to breast and ovarian cancer. *Br J Cancer* 2004; 91: 1580-1590
- Evans DG, et al. A new scoring system for the chances of identifying a BRCA1/2 mutation outperforms existing models including BRCAPRO. *J Med Genet* 2004; 41: 474-480
- Tyrer J, et al. A breast cancer prediction model incorporating familial and personal risk factors. *Stat Med* 2004; 23: 1111-1130
- Biswas S, et al. Assessing the added value of breast tumor markers in genetic risk prediction model BRCAPRO. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 133: 347-355
- ASCO – American Society of Clinical Oncology. Policy statement update: genetic testing for cancer susceptibility. Available online. 2003
- Bristow RE, et al. Ovarian malignancy risk stratification of the adnexal mass using a multivariate index assay. *Gynecol Oncol* 2013; 128: 252-259
- Ueland FR et al. Effectiveness of a multivariate index assay in the preoperative assessment of ovarian tumors. *Obstet Gynecol* 2011; 117: 1289-1297
- U.S. Preventive Services Task Force. Genetic Risk Assessment and BRCA Mutation Testing for Breast and Ovarian Cancer Susceptibility. Recommendation Statementp 2005 (www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf05/brcagen/brcagenrs.htm)
- The American Society of Breast Surgeons. BRCA Genetic Testing for Patients With and Without Breast Cancer. 2005 (www.breastsurgeons.org/statements/brca.php)
- 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
- Bronson D, 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: 151-161
- Balabanski L, et al. Next-generation sequencing of BRCA1 and BRCA2 in breast cancer patients and control subjects. *Molecular and Clinical Oncology* 2014; 2 (3): 435-439

////////////////////////////////////

**ОПОРТЮНИСТИЧЕН СКРИНИНГ ЗА ОВАРИАЛЕН
КАРЦИНОМ – КОНТИНГЕНТИ, МЕТОДИ,
СЪВРЕМЕННИ АЛГОРИТМИ**

////////////////////////////////////

проф. д-р Галина Чакалова, дмн

Клиника по гинекология, СБАЛО – София

ОПОРТЮНИСТИЧЕН СКРИНИНГ ЗА ОВАРИАЛЕН КАРЦИНОМ – КОНТИНГЕНТИ, МЕТОДИ, СЪВРЕМЕННИ АЛГОРИТМИ

проф. д-р Галина Чакалова, дмн

Клиника по гинекология, СБАЛО – София

ОБЗОР

Скринингът е доказана в света организирана система за ефикасна борба с най-честите онкологични болести. Откриването на ранни стадии на овариален карцином (ОК) води до ефективно лечение и намаляване на смъртността. Себестойността на лечението в начални стадии е несравнимо по-ниска в сравнение с тази на напреднали стадии, при които се налага скъпоструващо и продължително медикаментозно лечение. Организиран скрининг при ОК е нецелесъобразен, защото е неефективен и неефикасен. Цел на статията е да представи принципите и целите на опортюнистичния скрининг за ОК, като се определят контингентът, методите и съвременните алгоритми.

Увод

Скринингът е система от последователни дейности за по-ранно откриване с крайна цел намаляване на смъртността от онкологични болести. Съгласно дефиниция на Американската комисия по хронични болести от 1957 г. скринингът е „предполагаемо откриване на непроявена болест чрез тестове и процедури, които могат да се приложат бързо”¹. Дефиницията е доразвита през 2000 г. като „услуга от сферата на общественото здравеопазване, с която на лица от определена група от населението, без да се счита, че са с конкретен риск за определена болест, се задават въпроси или се предлага тест, за да се определят онези, които са с по-голяма вероятност да заболяят”². Независимо от различните формулировки,

скринингът представлява активно търсене на обществено значима болест при безсимптомни лица от конкретна възрастова група.

Овариалният карцином (ОК) е обществено значима болест, която засяга жени от всички възрастови групи, като в голям брой от случаите е диагностициран в късен стадии, когато лечението е много скъпо и сложно, а лечебните резултати са незадоволителни. Късната диагноза и лошите лечебни резултати при ОК са проблем в световен мащаб.

За да подлежи една онкологична болест на скрининг, тя трябва да отговаря на следните критерии: (i) да води до висока болестност и смъртност; (ii) в ранни стадии да подлежи на ефективно лечение, намаляващо смъртността; (iii) да съществува из-

следване (скринингова процедура), което да е сигурно с ниска цена и да се възприема от населението.

Овариалният карцином частично отговаря на тези условия. Той не е с висока болестност (в България годишно се разболяват около 750 жени), но води до висока смъртност. В ранни стадии подлежи на ефективно лечение, което намалява смъртността. Съществуват скринингови процедури с относително ниска цена, които се възприемат от населението, но не са достатъчно сигурни.

Скринингът може да бъде или опортюнистичен (спонтанен), или организиран (популационен). И двата вида скрининг могат да доведат до значително намаляване на случаите на карцином. Организираните програми отговарят на три условия: справедливи (осигуряват еднаква полза за всички жени), ефективни (осигуряват най-голямо понижение на случаите на карцином) и ефикасни/резултатни (имат най-голям ефект върху цената на програмата).

Организиран скрининг за овариален карцином

Проблемът с ранната диагноза на овариалния карцином (ОК) е нерешен както в България, така и в развитите страни. Опитите за въвеждане на скрининг при тази локализация не са довели до желаните ефекти, поради което не се извършват рутинни скринингови прегледи за ранно откриване на 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 едновременно 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.³ Проучване, в което са включени СА125, НЕ4, транстиретин, СА15-3 и СА72.4 с цел определяне на най-ефективен скринингов показател, показва, че СА125 остава най-добър биомаркер за скрининг на ОК.⁴ Дори добавяне на седем биомаркера към СА125 не подобрява чувствителността за предклинична диагностика при жени с фамилен анамнез в сравнения със самостоятелно изследване на СА125.⁵ В изследване, което включва 37 293 безсимптомни жени на възраст 50 и повече години и на жени на възраст 25 и повече години с доказана фамилен анамнез за ОК, е извършван годишен ехографски скрининг; резултатите показват повишено откриване на начален карцином и увеличаване на петгодишната преживяемост без тумор.⁶ Едно осемгодишно проспективно мултицентрово проучване за скрининг на 3 238 менопаузали жени без фамилен анамнез за карцином на гърда (КГ) или ОК, на възраст от 50 до 74 години, осъществява годишно 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.⁷ В друго проучване (UKSTOCS) е потвърдено, че ROCA има значителен ефект като скрининг за ОК.⁸

СКРИНИНГ ЗА ОВАРИАЛЕН КАРЦИНОМ

Друг туморен маркер за ОК е HE4; специфичността му е по-висока от CA125 (85 срещу 80%), но чувствителността на CA125 е по-висока (90 срещу 80%). Установено е, че комбинирането на HE4 и CA125 е по-добър инструмент за скрининг на ОК.⁹ ROMA-INDEX е серумен тест, който комбинира HE4, CA125 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.¹⁰ Както е видно провеждането на организиран скрининг при ОК е нецелесъобразно, защото не отговоря на две от трите необходими условия – не е ефективен и не е ефикасен. Това води до провеждане на опортюнистичен скрининг за ОК, като е важно да се конкретизира контингента, подлежащ на скрининг.

Опортюнистичен скрининг за овариален карцином

Овариалният карцином частично отговаря на условията за скрининг и провеждането на организиран скрининг е неефективен и неефикасен. Това води до извода, че по целесъобразност следва да се прилага опортюнистичен скрининг, в който да бъдат включени жени с висок риск.

Контингенти. Основание за провеждане на опортюнистичен (селективен) скрининг при жени с особено висок риск е фамилната обремененост.¹¹ Фамилната история е важен рисков фактор за карцином на гърда (КГ) и овариален карцином (ОК). Наследственият КГ/ОК се подозира във фамилии с ранно начало (под 50 години), билатерална туморна локализация и засягане на болни от няколко поколения, ясно проявен

автозомно-доминантен ход на заболяване, понякога с развитие на тумори в други органи, и има по-високо предразположение при специфични етноси, като популацията на евреи Ашкенази.^{12, 13} Специфични мутации в гени за предразположеност се предават в поколенията на „ракови фамилии“. 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.¹⁴ 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.¹⁵ Овариален карцином и КГ показват фамилна наследственост поради споделена околна среда или наследствени гени с ниска честота, което води до умерен риск.¹⁶ Синдромът на фамилен карцином се дължи главно на мутации в гени *BRCA1* и *BRCA2*, въпреки че са открити патогенни варианти и в други гени. 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.¹⁷ Несъмнена е необходимостта от откриване на мутации в гени *BRCA1* и *BRCA2* – перспективен генетичен скринингов метод за установяване на рискови жени за ОК.¹⁸

Методи. Проследяването на жени с риск за ОК се осъществява преди всичко с вагинална ехография и изследване на CA125.^{19, 20} 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.²¹ С цел профилактика

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 живот²², а при жени, които не са подложени на риск-редуцираща хирургия, се препоръчва извършване на трансвагинална ехография и СА125 през 6 месеца²³. Ретроспективните 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).^{23, 24} Според *Woodward et al.*²⁴ годишният скрининг в групата с висок риск е неефективен; само един от четири случая на ОК в кохортата е открит по време на рутинна проверка; освен това, три от четири карциномни болести са установени в напреднал стадий. При скринингово проучване, проведено в Холандия, при жени с висок риск, *BRCA1/2*-мутации и прегледи на две години *Schorge et al.*²⁵ са установили, че камбинирането на СА125 с трансвагинален ултразвук има 40% чувствителност и 99% специфичност. Три от четирите случая на карцином, открити по време на скрининга, са установени в напреднал стадий. Въпреки това, 80% от пациентите, диагностицирани с карцином по време на профилактична салпинго-оофоректомия, са с негативен резултат от проведен преди операцията скрининг.

Съвременни алгоритми

Въпреки че няма утвърдени методи за скрининг при пациентки с висок риск, The National Comprehensive Cancer Network (NCCN), която включва 25 ракови центрове

в САЩ, е предложила експертно мнение. Високо рисковите пациентки следва да се изследват с трансвагинален ултразвук и СА125 на всеки 6 месеца, като прегледите трябва да започнат на 35 годишна възраст или 5 до 10 години преди най-ранната възраст на карциномната диагноза в семейството.²²⁻²⁵ Въпреки това се посочва, че ефективността на тази стратегия е неопределена^{24, 25}, а възможностите на ултразвука и СА125 за снижение на смъртността от ОК при високорискови популации все още следва да бъде доказана.²⁵ The National Comprehensive Cancer Network също така препоръчва да се обмисли сериозно намаляването на риска при жени на възраст между 35 и 40 години и завършена детеродна дейност или в по-ранна възраст, когато е диагностициран карцином при член на семейството с двустранна салпинго-оофоректомия.^{22, 26} 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)^{27, 28}, и поради тези причини се търсят и други методи.

В проучване с течнобазирана цитонамазка от маточна шийка се изолират присъстващи туморни клетки от карцином на ендометриум или ОК и чрез оценка на ДНК се откриват соматични мутации²⁹; авторите смятат, че трябва да се направят подобрения, преди да се приложи този тест в рутинната клинична практика. В друго проучване е установено, че в 41% от случаите на ОК е установен генетичен материал от яйчник в цитонамазка; това дава право на авторите да са обнадеждени в използването на метода за извличане на ДНК, защото материалът от яйчник успешно се придвижва до зоната за вземане на цитонамазка.³⁰

Индекс на телесна маса и риск за овариален карцином

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 (≥ 35.0) се наблюдава повишен риск от смърт.³¹ Друго проспективно проучване на 70 258 жени подкрепя хипотезата, че общото затлъстяване допринася за етиологията на епителния ОК.³² 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.³³ Установена е статистически значима разлика между подрастващи с умерен и висок ВМІ (≥ 35.0), като вторите имат висок риск за развитието на ОК.³⁴ Така скринингът за ОК има предимства при жени с висок риск³⁵ и висок ВМІ, като засега се препоръчва изследване на СА125 и трансвагинален ултразвук.

Заклучение

Не се препоръчва популационен скрининг със серумен СА125 и трансвагинален ултразвук за ОК. Задължителна е целенасочена анамнеза за установяване на жени с фамилна история за ОК и КГ, които да бъдат включени в скринингова програма. При индивиди с фамилна история за ОК/КГ са необходими медико-генетични консултации и организиране на опортюнистичен скрининг. Препоръчва се опортюнистичният скрининг за ранна диагноза на фамилен ОК да започне на 30-годишна възраст или от 5 до 10 години преди възрастта на установения ОК на член на семейството. При жени с фа-

милна история за ОК се препоръчва извършване на опортюнистичен скрининг чрез трансвагинална ехография и серумен СА125. При жени, с доказана *BRCA1/2*-мутация се препоръчва обсъждане на риск-редуцираща хирургия – двустранна салпинго-оофоректомия. При отсъствие на фамилна история се препоръчва провеждане на скрининг при жени с висок индекс на телесна маса (≥ 35.0).

ЛИТЕРАТУРА

1. Commission on Chronic Illness. Chronic illness in the United States. Vol I. Prevention of chronic illness. Cambridge, MA: Harvard University Press, 1957; 1: 45
2. Definition of screening, <http://www.screening.nhs.uk/screening>; UK Screening Portal
3. 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
4. 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
5. 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
6. 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
7. 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
8. 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
9. Ghasemi N, et al. HE4 combined with CA125: favorable screening tool for ovarian cancer. *Med Oncol* 2014; 31 (1): 808
10. 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

11. Чакалова Г. *Онкогинекология*. АВИС-БГ, София, 2013. 290. (ISBN 978-954-8631-37-2).
12. 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
13. 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
14. Marchina E, et al. BRCA1 and BRCA2 genetic test in high risk patients and families: counselling and management. *Oncology Reports* 2010; 24: 1661-1667
15. 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
16. Berliner JL, et al. NSGC Practice Guideline: Risk Assessment and Genetic Counseling for Hereditary Breast and Ovarian Cancer. *Journal of Genetic Counseling* 2012; 22: 155-163
17. 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
18. Чакалова Г. Роля на мутациите BRCA1 и BRCA2 гените при рак на яйчника, нов генетичен скринингов метод. *Онкология* 2008; 36 (1): 39-44
19. Fields MM, Chevlen E. Ovarian cancer screening: a look at the evidence. *Clin J Oncol Nurs* 2006; 10 (1): 77-81
20. 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
21. Smith EC. An Overview of Hereditary Breast and Ovarian Cancer Syndrome. *Journal of Midwifery & Women's Health* 2012; 57: 577-584
22. Genetic/Familial High-risk Assessment: Breast and Ovary. NCCN Guidelines, Version 4.2013. Available at: www.nccn.com
23. Evans DG, et al. Screening for familial ovarian cancer: poor survival of BRCA1/2 related cancers. *J Med Genet* 2009; 46 (9): 593-597
24. 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
25. Schorge JO, et al. SGO White Paper on ovarian cancer: etiology, screening and surveillance. *Gynecol Oncol* 2010; 119 (1): 7-17
26. Daly MB, et al. Genetic/familial high-risk assessment: breast and ovarian. *J Natl Compr Canc Netw* 2010; 8 (5): 562-594
27. Clarke-Pearson D L. Screening for Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2009; 361: 170-177. doi: 10.1056/NEJMcp0901926
28. Olivier RI, et al. CA125 and transvaginal ultrasound monitoring in high-risk women cannot prevent the diagnosis of advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2006; 100 (1): 20-26
29. Kinde I, et al. Evaluation of DNA from the Papanicolaou test to detect ovarian and endometrial cancers. *Sci Transl Med* 2013; 5 (167): 167ra4
30. Bakkum-Gamez J, Dowdy S. Retooling the Pap Smear for Ovarian and Endometrial Cancer Detection. *Clinical Chemistry January* 2014, 60 (1) : 22-24. doi: 10.1373/clinchem.2013. 204933
31. 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
32. Ma X, et al. Anthropometric measures and epithelial ovarian cancer risk among Chinese women: results from the Shanghai Women's Health Study. *British Journal of Cancer* 2013; 109: 751-775
33. 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
34. Engeland A, Tretli S, Bjørge T. Height, body mass index, and ovarian cancer: a follow-up of 1.1 million Norwegian women. *J Natl Cancer Inst.* 2003 95(16):1244-1248
35. Fields MM, Chevlen E. Ovarian cancer screening: a look at the evidence. *Clin J Oncol Nurs* 2006; 10 (1): 77-81

**ПРЕДИКТИВНИ МОДЕЛИ В ХИСТОЛОГИЧНОТО
СУБТИПИЗИРАНЕ НА ОВАРИАЛЕН КАРЦИНОМ**

д-р Весела Иванова, дм

Клиника по обща и клинична патология, УМБАЛ *Александровска* – София

ПРЕДИКТИВНИ МОДЕЛИ В ХИСТОЛОГИЧНОТО СУБТИПИЗИРАНЕ НА ОВАРИАЛЕН КАРЦИНОМ

д-р Весела Иванова, дм

Клиника по обща и клинична патология, УМБАЛ Александровска – София

ОБЗОР

Съвременните проучвания показват, че пет основни морфологични типа овариални карциноми (ОК) представляват отделни нозологични единици с различна патогенеза, асоциират се с отделни прекурсорни лезии и специфични молекулярни промени, имат характерен имунохистохимичен профил, биологично поведение и прогноза. Въпреки че единствен универсално приет прогностичен фактор за пациенти с ОК е стадият по FIGO, хистологичният тип и степента на диференциация определят биологичното поведение на ОК и са предиктивни фактори за чувствителност към отделни химиотерапевтични режими. Съвременните постижения на молекулярната патология, свързани с идентифициране на генетични аберации при тези типове, са в основата на търсенето на хистологично специфична таргетна терапия. В ерата на персонализирана медицина репродуцируемото хистологично типизиране и градиране на пет основни типа ОК – серозни с висока и серозни с ниска степен на малигненост, муцинозни, ендометриоидни и светлоклетъчни – е *conditio sine qua non* за успешна терапия.

Увод

Приблизително 90% от злокачествените овариални неоплазми са с епителен произход (карциноми). Класификацията на СЗО отдава предимство на класическите хистологични белези, дефинирайки серозни, муцинозни, ендометриоидни, светлоклетъчни, серомуцинозни, недиференцирани карциноми, малигнен *Brenner*-ов тумор, карциносаркоми.¹ 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 генетичните събития в овариалната канцерогенеза доведе до смяна на парадигмата: произходът на серозните карциноми днес се свързва с епитела на фимбриалния край на Фалопиевите тръби, а на ендометриоидните и светлоклетъчните – с ектопичен ендометриален епител (овариална ендометриоза). Въпреки клиничното схващане за овариалните карциноми (ОК) като една болест с много лица, проучванията от последните години показват, че пет основни морфологични типа представляват отдел-

ни нозологични единици с различна патогенеза, асоциират се с отделни прекурсорни лезии и специфични молекулярни промени, имат характерен имунохистохимичен профил, биологично поведение и прогноза (Табл. 1).²

За отделните категории ОК се препоръчват различни схеми за градиране и критерии за отиференциране на гранични тумори от карциноми.³ Въпреки че единствен универсално приет прогностичен фактор за пациенти с ОК е стадият по FIGO, хистологичният тип и степен на диференциация (G) определят биологичното поведение на карциномите и са предиктивни фактори за чувствителност към отделни химиотерапевтични режими. Съвременните постижения на молекулярната патология, свързани с идентифициране на генетични мутации при тези типове, са в основата на търсенето на хистологично специфична таргетна терапия на ОК.

Серозни карциноми (СК) с висока степен на малигненост

Серозните карциноми са най-често срещаният хистологичен тип ОК – около 70%. Над 80% от авансиралите случаи на болестта (стадий III/IV) са серозни.⁴ Разграничаването на СК с ниска и висока степен на малигненост е едно от най-важните достижения в изучаването на ОК през последното десетилетие. Вариантът с ниска степен на малигненост представлява само около 5% от СК, асоциира се с гранични серозни тумори (като прекурсорна лезия), споделяйки с тях *KRAS*-или *BRAF*-мутации, диагностицира се при по-млади пациентки и има по-добра прогноза.^{2, 5} Вариантът с висока степен на малигненост представлява две трети от всички ОК, обичайно се диагностици-

ра в напреднал стадий, показва *TP53*- и *BRCA1/2*-мутации и появата му се свързва със серозен тубарен интраепителен карцином (СТИК), локализиран във фимбриалния край на маточните тръби. Идеята за СТИК като общ прекурсор и морфологичната идентичност на СК с висока степен на малигненост при яйчник, Фалопиева тръба и перитонеум доведе до предложение за използване на термина *пелвичен серозен карцином* и общо стадиране на тези неоплазми.¹ Склонността им за бързо разпространение по серозни повърхности (карциноматоза) силно затруднява определянето на първичното огнище, а еднаквият терапевтичен подход го прави излишно.

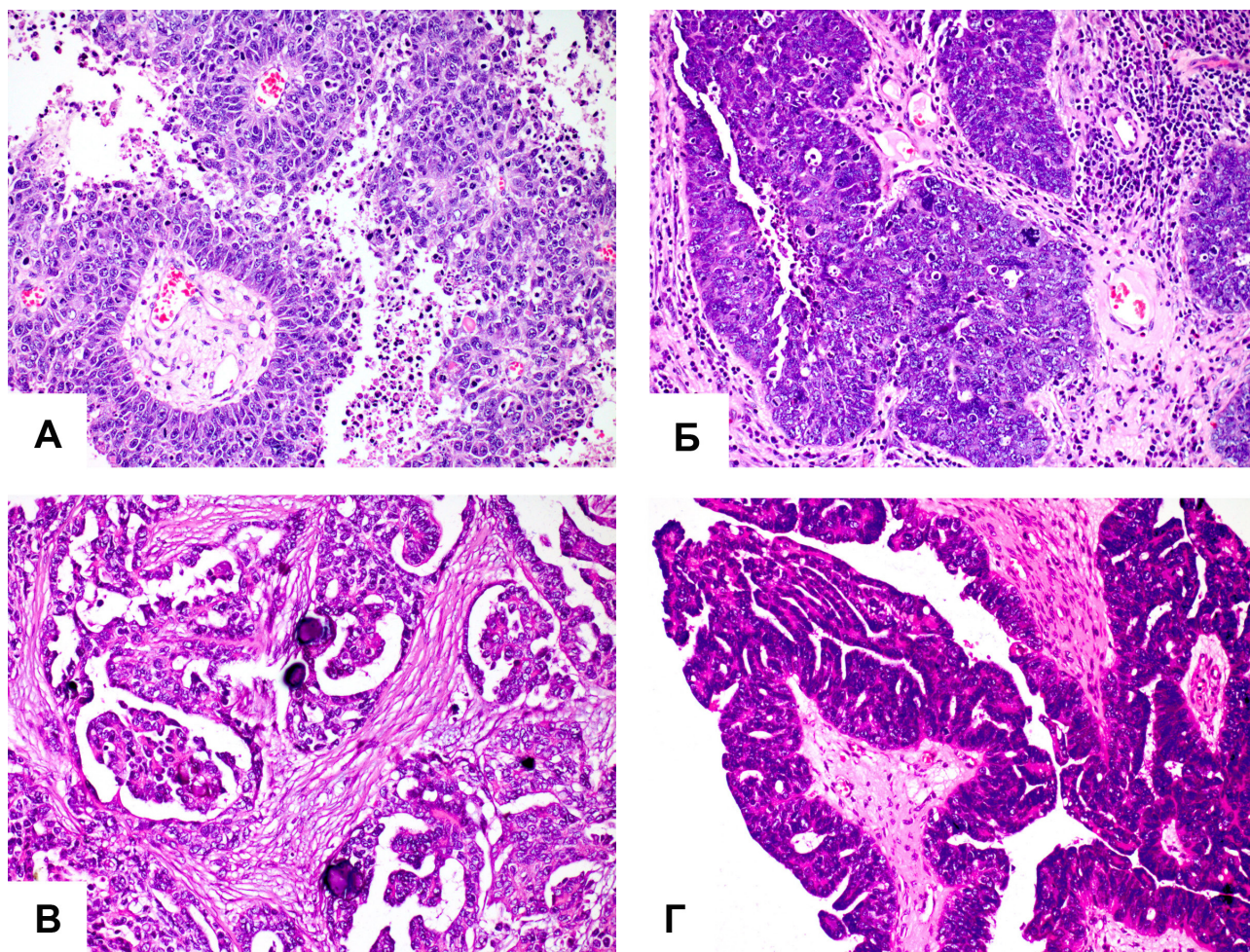
Микроскопски СК с висока степен на малигненост се отличават с голям набор от хистологични картини, които могат да се открият в една и съща неоплазма, дори в един срез. Най-често демонстрират папиларна архитектура с добре оформени папили или видими цепковидни пространства, но понякога доминира glandуларен, криброзен, солиден, микрокистичен или трабекуларен тип на растеж (Фиг. 1 А, Б). Определящи за диагнозата са цитологичните характеристики: туморните клетки са с интермедиерни или големи размери, с плеоморфни ядра с трикратни вариации в размера и проминиращи нуклеоли, наблюдават се моонуклеарни гигантски клетки с причудлив вид. Наличието на некрози и висок брой митотични фигури, включително атипични митози, са характерни за този хистологичен тип. При недостатъчно изразен цитологичен атипизъм и колебание в разграничаването на двата типа СК митотична активност от 12 и повече митотични фигури на 10 полета на голямо увеличение (МФ/10 ПГУ) е в полза на карциноми с висока степен на малигненост.

ХИСТОЛОГИЧНО СУБТИПИЗИРАНЕ НА ОВАРИАЛЕН КАРЦИНОМ

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

	Серозен с висока степен на малигненост	Серозен с ниска степен на малигненост	Муцинозен	Ендометриоиден	Светлооклетъчен
Рискови фактори	<i>BRCA1/2</i>	?	?	Синдром на <i>Lynch</i>	Синдром на <i>Lynch</i>
Прекурсорна лезия	Серозен тубарен интраепителен карцином	Серозен граничен тумор	Муцинозен граничен тумор	Атипична ендометриоза	Атипична ендометриоза
Разпространение	Ранна карциномагоза	Карциномагоза	Ограничен в яйчника	Ограничен в малък таз	Ограничен в малък таз
Генетични мутации	<i>BRCA1/2, TP53</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 (свърхекспресия или пълна липса, свързана с *TP53*-мутация), с *p53(-)* – „див тип“ експресия (несвързана с *TP53*-мутация).



Фигура 1. Оцветяване Н&Е. А, Б – серозен карцином с висока степен на малигненост; В – серозен карцином с ниска степен на малигненост; Г – участък с микропапиларен начин на растеж.

При приложение на неoadювантна химиотерапия е възможно да не се установи резидуален тумор поради изразена некроза, възпаление или фиброза. Това налага предварително вземане на биопсичен материал – перкутанно или лапароскопски. Под въздействие на химиотерапията туморните клетки показват обилна светла или еозинофилна цитоплазма и бизарни ядра, а карциномът може погрешно да бъде диагностициран като светлоклетъчен. В тези случаи имунохистохимията е много полезна, използвайки специфичната позитивност за WT1: приблизително 80% от СК с висока степен и 70% от тези с ниска

степен на малигненост експресират WT1, за разлика от останалите хистологични типове ОК (под 5% позитивност).⁶ Използването на този маркер води до намаляване на относителния дял на несерозни хистологични типове и недиференцирани ОК и премахване на категорията *преходноклетъчен карцином* от класификацията на СЗО. Освен за WT1, високостепенните СК показват имунопозитивност за ER, абераантна p53-експресия (по типа „всичко или нищо“) и дифузна позитивност за p16.

При почти половината от всички пациенти с овариален СК с висока степен на малигненост се установява наследствена

(germline) или соматична мутация в *BRCA1*-или *BRCA2*-гени, като превалят *BRCA1*-мутациите. Подобни аберации не са доказани при другите типове ОК, което предполага пациентите с този хистотип да бъдат насочени към генетична консултация и тестване, а при положителен тест – към скрининг за карцином на гърда, евентуално риск-редуцираща хирургия. Около 96% от СК с висока степен на малигненост са с *TP53*-мутации, което позволява на туморните клетки да преживеят загубата на *BRCA1/2*-функция, летална за нормалните клетки.⁷ Комбинацията от тези мутации води до неспособност за репарирание на двойноверижните ДНК-повреди и до хромозомна нестабилност, анеуплоиден или комплексен кариотип.

Обичайният терапевтичен подход при СК с висока степен на малигненост включва хирургична резекция (до макроскопски видима липса на резидуална болест) и химиотерапия. Повечето от пациентите (80%) отговарят добре на платина/таксан-базирана терапия с развитие на последваща резистентност; по неизвестни причини малка част (20%) първично са рефрактерни към тези медикаменти. Инхибиторите на PARP (Poly ADP-Ribose Polymerase) представляват лекарствена алтернатива за резистентни пациенти. PARP е ключов ензим за възстановяване на едноверижните увреди на ДНК и подтискането му в клетки с вече загубена способност за репарирание на двойноверижни увреди води до клетъчна смърт. Въпреки добрите първоначални резултати в експериментален модел, необходимостта от клинични доказателства отлага рутинната употреба на PARP-инхибитори (*olaparib*) за бъдеще.^{8,9} Проучва се и възможността за таргетиране на ангиогенезата с *bevacizumab*, като умерените резултати насочват към търсене на предиктивни биомаркери за идентифициране на пациенти, които биха имали полза от това лечение.^{10,11}

Серозни карциноми с ниска степен на малигненост

Този тип овариални СК са далеч по-необичайни в сравнение със СК с висока степен на малигненост. За съжаление, по-голяма част от пациентите се диагностицират в напреднал стадий и въпреки релативно индолентния клиничен ход (средна преживяемост от 4.2 години), преживяемостта в дългосрочен аспект е подобна на тази при високостепенни серозни неоплазми.¹²

Микроскопски СК с ниска степен на малигненост демонстрират малки папили с хиалинизирана в различна степен строма и обилие от псамомни телца (Фиг. 1 В). Ядрената мономорфност и ниската митотична активност (под 12, обичайно 2 МФ/10 ПГУ) са ключов белег за отдиференциране от СК с висока степен на малигненост. В това отношение помага и „дивият тип” p53-експресия, а също сигнификантно по-ниският Ki-67 (MIB1) пролиферативен индекс, въпреки липсата на консенсусна стойност, която да разделя двата типа СК (2.5% срещу 22.4%).^{6,13} Честото комбиниране на СК с ниска степен на малигненост с бенигнено изглеждащи участъци обуславя 20-30% вероятност за грешна диагноза *граничен (атипичен пролиферативен) тумор* на гефрир, която след изследване на достатъчен брой срези се променя на *карцином*. Диференциалната диагноза между граничен тумор и карцином се базира единствено на хистологично доказване на инвазия, която не може да бъде имунохистохимично верифицирана и често налага изследване на допълнителен туморен материал.

Четвърта редакция на класификацията на СЗО за серозни овариални тумори въвежда нова категория: *серозен граничен тумор – микропапиларен вариант (неинвазивен серозен карцином с ниска степен на малигненост)*.¹ При него дисталните папиларни

разклонения са дълги и тънки, излизащи директно от грубите централни фиброваскуларни оси, без характерната за граничните лезии йерархичност; понякога сливането на папилите придава криброзен вид (Фиг. 1 Г). 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 лимфни възли, рецидивирание и летален изход.^{14, 15} Самите инвазивни импланти при граничните серозни тумори имат биологично поведение, подобно на СК с ниска степен на малигненост, и затова СЗО препоръчва означаването им като такива, а термина *имплант* запазва за неинвазивните.

За осъзнаване на факта, че СК с различна степен на малигненост представляват не просто различни степени на една неоплазма, а две отделни нозологични единици, огромна роля играе доказването на различни генетични промени. При карциноми с ниска степен на малигненост не се установяват *TP53*- или *BRCA1/2*-мутации. Тези неоплазми са диплоидни, хромозомно стабилни и споделят със серозните гранични тумори соматични мутации в *KRAS*- или *BRAF*-гени, водещи до конститутивно активиране на MAP-киназия сигналния път.^{16, 17}

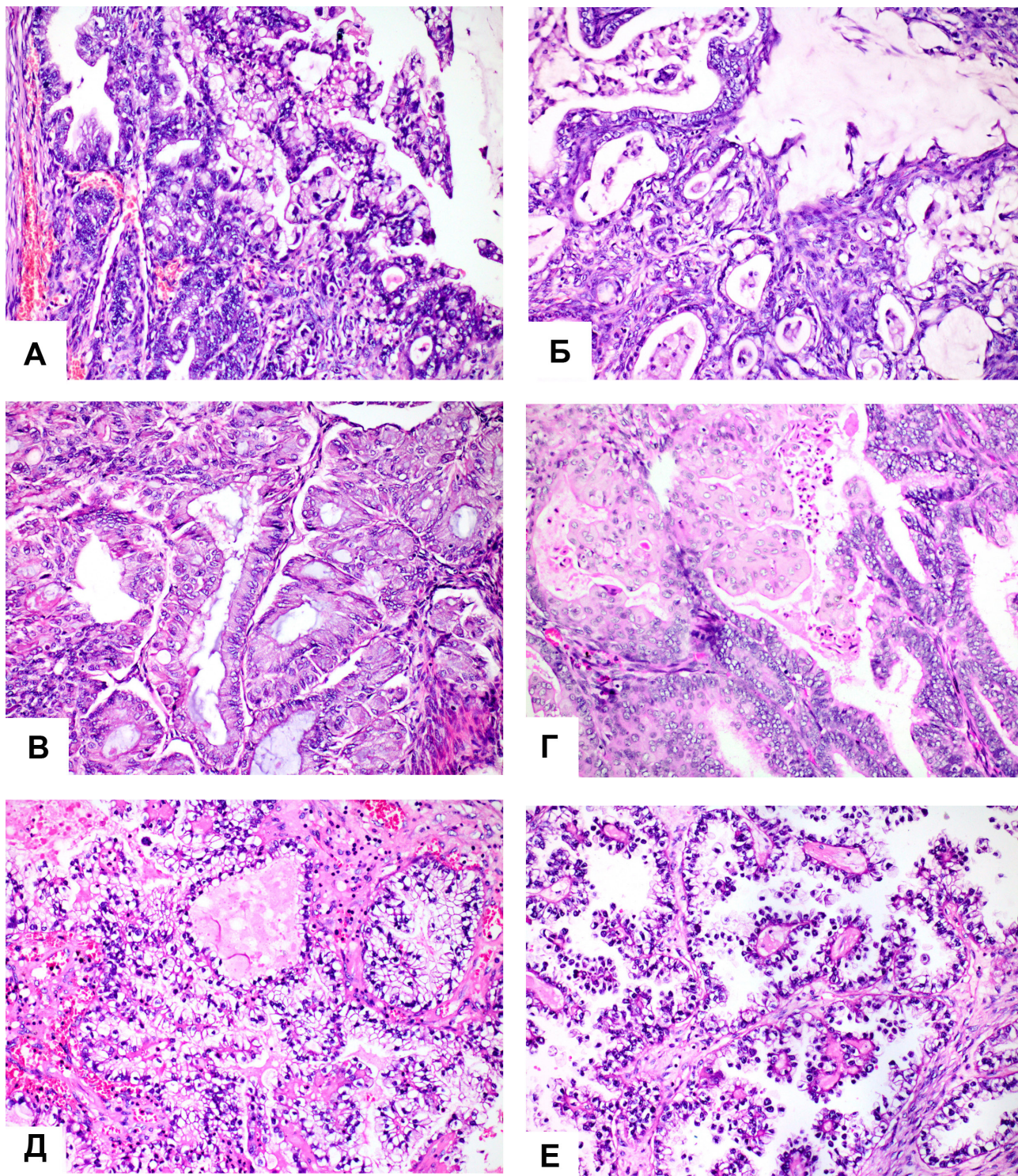
Общоприето е становището, че СК с ниска степен на малигненост не отговарят добре на конвенционална платина-базирана терапия. Трябва да се отбележи, че проучванията върху терапевтичния им отговор са ограничени поради факта, че те сравнително отскоро се дефинират като отделен хистологичен тип. Идентифицирането на MAP-киназни мутации насочва усилията към клинично изпитване на таргетна терапия с MAPK-инхибитори (*cabozantinib*, *AZD6244*).^{18, 19}

Муцинозни карциноми (МК)

Първичните овариални 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% до около 3%, като само 1% от авансиралите случаи (стадий III/IV) са от този хистологичен тип.⁴ 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 съставени от гастроинтестинален тип клетки, съдържащи интрацитоплазмен муцин.¹ Ендоцервикалният (*Müller*-ов) тип овариални МК следва да се класифицират като серомуцинозни карциноми според четвърта редакция на СЗО-класификацията. Обичайният начин на растеж за МК е кистично-гландуларен. Често в един тумор може да се види целият спектър от архитектурен и цитологичен атипизъм, съответстващ на бенигнен, през гранични до малигнен лезии. В категорията на граничните муцинозни тумори се включват и тези с интраепителен карцином, дефиниран като наличие на недвусмислено малигнен клетъчен атипизъм в зона < 10 mm² – при тях е налице нисък риск от рецидив (< 5%).²⁰ Диагностицирането на карцином изисква идентифициране на инвазия, която може да бъде експанзивна (недеструктивна) или инфилтративна (деструктивна) (Фиг. 2 А, Б). При втория тип се намират очевидни данни за инвазия: жлези, туморни гнезда или единични неопластични клетки, инфилтрира-

ХИСТОЛОГИЧНО СУБТИПИЗИРАНЕ НА ОВАРИАЛЕН КАРЦИНОМ



Фигура 2. Оцветяване Н&Е. А, Б – муцинозен карцином; В – ендометриоиден карцином; Г – ендометриоиден карцином със сквамозна диференциация; Д, Е – светлоклетъчен карцином.

щи 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 $> 10 \text{ mm}^2$ (или $> 3 \text{ mm}$ във всяка от двете проекции). При тристепенно градиране (препоръчвано от Royal College of Pathologists³) повечето МК са високо- или умеренодиференцирани (G1-2). При гранични 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.²¹

Перитонеален псевдомиксом. Това е клиничен термин, с който се означава наличие 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 яйчници при тези случаи почти винаги е вторично.²² Интраоперативно откриване на перитонеален псевдомиксом налага задължителна апендектомия и внимателен оглед на гастроинтестинален и панкреатобилиарен тракт с последващо хистологично изследване на целия апендикс. 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 хистологич-

ната 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” (signet-ring cells). Разграничението им е прогностично обосновано с 84% петгодишна преживяемост за първия тип и 6.7% за втория.²³ Наличието само на овариален псевдомиксом е подозрително за МК, възникнал в тератом; тъй като в този случай имунохистохимията не може да бъде от полза, ключово е изследването на допълнителен материал от овариалния тумор за доказване на тератом.

Имунохистохимично първичните овариални МК са дифузно и интензивно позитивни за CK7, но фокално и слабо за CK20 и CDX2 (обратно на колоректални аденокарциноми).¹ В сравнение с панкреатичните дуктални карциноми, половината от които за загубили Dpc4-експресия, първичните овариални МК експресират Dpc4 (SMAD4). HPV-свързаните метастатични цервикални аденокарциноми са дифузно и интензивно позитивни за p16, докато овариалните МК са негативни или слабо позитивни. До 50% от МК показват аберантна p53 експресия. Нискодиференцираните (G3) МК с ограничена продукция на муцин изискват разграничаване от серозни или ендометриоидни овариални карциноми: обичайно МК са негативни за WT1, ER и β -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.

Най-често при овариални МК се идентифицират мутации в KRAS-гени, като

идентични мутации се намират в бенигнени, гранични и малигнени зони на един тумор, което означава, че са ранно събитие в туморната еволюция. *KRAS*-мутации се установяват в 46-55% от кистаденоми, 63-73% от гранични тумори и в 75-85% от инвазивни МК.^{24, 25} За разлика от СК с ниска степен на малигненост, *BRAF*-мутации не се установяват. В 26% от случаите се доказват *TP53*-мутации, в 15-20% – *HER2*-амплификация.²⁶ Тъй като *KRAS* и *HER2* принадлежат към един и същи (MAPK) сигнален път, мутациите в тези гени са взаимно изключващи се. Транскрипционният профил на РНК при овариални МК се различава от този на останалите ОК и е много по-близък до профила на дебелочревен, а не на овариален епител.²⁷

При сравняване на муцинозни със серозни овариални тумори муцинозните много по-често се диагностицират в ранен стадий (83% срещу 4%), без наличие на окултни метастази в лимфни възли (0% срещу 10%), а пациентите имат по-голяма обща преживяемост (70 срещу 34 месеца).²⁸ За МК в ранен стадий е достатъчно хирургично лечение, като при липса на данни за разпространение извън яйчника е възможно запазване на фертилитета чрез съхраняване на другия яйчник и матката. При авансирани МК обаче общата преживяемост е значително по-ниска в сравнение с немучинозни хистологични типове (12 срещу 36.7 месеца), което се дължи на резистентност на МК към стандартна терапия с платина и таксани. Лечение с *trastuzumab* е очевидна алтернатива за пациентите с *HER2*-амплификация и свръхекспресия.²⁹ Генетичното сходство между овариални МК и колоректални аденокарциноми дава основание за експериментирание с химиотерапевтични режими, успешно използвани при дебелочревни карциноми (*5-fluorouracil* и *oxaliplatin* или *irinotecan*).^{27, 28}

Ендометриоидни карциноми (ЕК)

Овариалните 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%; спадът в сравнение с по-стари проучвания се дължи на имунохистохимична верификация на карциноми с жлезна архитектура и висока степен на малигненост, голяма част от които се оказват серозни.⁴ Често се развиват на база на ендометриозни кисти или граничен аденофибром. В 15-20% от случаите се съчетават с ендометриоиден аденокарцином на ендометриум, което при съхраняваща фертилитета терапия на овариален тумор (салпинго-оофоректомия) изисква хистологично изследване и на материал от ендометриум. Наличието на атипична ендометриоза в континуитет с тумора е важен белег за първичната природа на овариалните ЕК в случаи със синхронни или метахронни ендометриални карциноми. При пациенти с фамилен неполипозен колоректален карцином (синдром на *Lynch*) най-често диагностицирани овариални тумори са асоциираните с ендометриоза – ендометриоиден и светлоклетъчен.³⁰

Хистологичната диагноза на овариални 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 архитектура, дори при ниска степен на ядрена атипия (експанзивен тип инвазия) (Фиг. 2 В). Повечето ЕК показват сквамозна (Фиг. 2 Г) или муциозна 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 карциноми³, като при нискодиференцирани варианти е желателно използване на имунохистохимия за изключване на серозен карцином. Обичайно ЕК са WT1-негативни, ER- и PR-позитивни, с „див тип“ p53-експресия и ядрена експресия на β -catenin.³¹ Диференциалната диагноза с ендощервикални аденокарциноми се базира на негативна или фокално позитивна реакция за p16.³² За отграничаване от метастатичен 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).^{4, 33} Полезно е търсене на определени морфологични детайли: наличие на сквамозни елементи, ендометриоза или аденофибром при ЕК и сегментни или интралуминални (dirty) некрози при колоректален карцином.

Ендометриоидните ОК притежават подобна на ендометриалните карциноми честота на соматични мутации в β -catenin (*CTNNB1*)-ген (добър прогностичен белег), но по-ниска от тях честота на микросателитна нестабилност и промени в тумор-супресорния ген *PTEN*.³⁴ Мутации в друг тумор-супресорен ген - *ARID1A* се идентифицират не само в ЕК, но и в прекурсорната им лезия – атипична ендометриоза.³⁵ β -catenin-мутациите са характерни за ЕК с ниска степен на малигненост и сквамозна диференциация; именно те демонстрират ядрена имунопозитивност за β -catenin.

Пациентите с овариален ЕК обичайно се диагностицират в ранен стадий и имат добра прогноза: над 90% от ЕК в стадий I показват десетгодишна преживяемост в сравнение със 70% за светлоклетъчни и 40% за серозни.³⁶ Стандартният подход

при високорискови ЕК включва хирургична резекция, последвана от комбинирана платина-таксан-базирана химиотерапия.³⁷ Молекулярният (ER+) профил на ЕК предполага опити за използване на таргетна терапия с антиестрогени (*tamoxifen*, ароматни инхибитори) с обещаващи клинични резултати.³⁸

Светлоклетъчни карциноми (СКК)

Честотата на първични овариални СКК е еквивалентна на тази на ЕК – 12-13%, като повечето се диагностицират в ранен стадий (стадий I-II).⁴ По-висока честота за този тип се отбелязва в Източна Азия, най-вече в Япония.²⁵ Около 50-70% от СКК се асоциират с пелвична и/или овариална ендометриоза.² При пациенти със СКК са обичайни паранеопластични прояви – хиперкалциемия и венозни тромбоемболии.³⁹

Характерен хистологичен белег на СКК са клетки с кабаровидна форма (hobnail cells) и светла цитоплазма (по-рядко оксифилни клетки) в съчетание с папиларна, тубулокистична или солидна архитектура (Фиг. 2 Д, Е). Папилите на СКК се различават от тези на серозен 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 степен на малигненост.³ Имунохистохимично СКК се квалифицират като „тройнонегативни“, защото не експресират WT1, ER и p53.⁴⁰ Високочувствителен (82-100%) и специфичен маркер за СКК е

ХИСТОЛОГИЧНО СУБТИПИЗИРАНЕ НА ОВАРИАЛЕН КАРЦИНОМ

HNF-1 β , с рядко наблюдавана фокална позитивност при серозни, муцинозни и ендометриоидни ОК.⁴¹

Най-често идентифицирани при СКК са мутации на тумор-супресорните гени *ARID1A* (46-57%), *PTEN* (8.3%) и активиращи мутации на онкогена *PIK3CA* (40%).¹ *ARID1A*-мутации се установяват и в прекурсорната лезия – атипична ендометриоза, но не и в отдалечени от карцинома ендометриозни фокуси.³⁵ При пациенти със синдром на *Lynch* СКК се асоциира с герминативни мутации в *MSH2*.⁴²

Въпреки че пациенти в стадий IA са с много добра прогноза, традиционно се приема, че СКК имат неблагоприятен изход в напреднал стадий, което се дължи на резистентност към класическа платина-базирана терапия (вероятно заради нисък пролиферативен индекс).⁴³ За стадии IC-III се препоръчва химиотерапия, комбинирана с целокоремно лъчелечение.⁴⁴ Въпреки висока честота на *PIK3CA*-мутации, таргетната терапия с *PIK3CA*-инхибитори се оказва неуспешна поради сигнификантна токсичност.⁴⁵

Заклучение

Наложилният се през последните години дуалистичен модел разделя ОК, подобно на ендометриалните, на *тип I* и *тип II*. Към *тип I* спадат серозни, ендометриоидни и муцинозни карциноми с ниска степен на малигненост, светлоклетъчни карциноми и малигнени *Brenner*-ови тумори. Тези неоплазми се характеризират с мутации в *KRAS*-, *BRAF*-, *ERBB2*-, *PTEN*-, *CTNNB1*-, *PIK3CA*- и *ARID1A*-гените, които се установяват рано в еволюцията им (на ниво бенигна прекурсорна лезия), а карциномите остават релативно генетично стабилни, с индолентен клиничен ход. *Тип II* ОК са агресивни тумори, включващи серозни и ендометриоидни карциноми с висока степен на малигненост, малигнени смесени

Müller-ови тумори и недиференцирани карциноми. Тези тумори се асоциират с *TP53*- и *BRCA1/2*-мутации и с висока генетична нестабилност. Разграничаването само на *тип I* и *тип II* ОК обаче е инсуфициентно, тъй като различните хистологични типове налагат свои особености в клиничното поведение. В ерата на персонализирана медицина репродуцируемостта на хистологично типизиране и градиране на петте основни типа ОК (серозни с висока и ниска степен на малигненост, муцинозни, ендометриоидни и светлоклетъчни) е *conditio sine qua non* за успешна терапия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Tumors of the ovary. In: Kurman RJ, et al (Eds). WHO Classification of Tumors of Female Reproductive Organs. 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, McCluggage WG. 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. Köbel M, et al. Ovarian carcinoma subtypes are different diseases: implications for biomarker studies. *PLoS Med* 2008; 5(12): e232
7. Bell D, et al. Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma. *Nature* 2011; 474: 609 – 615
8. Kortmann U, et al. Tumor growth inhibition by olaparib in BRCA2 germline-mutated patient-derived ovarian cancer tissue xenografts. *Clin Cancer Res* 2011; 17(4): 783–791
9. Oza AM, et al. Olaparib plus paclitaxel plus carboplatin (P/C) followed by olaparib maintenance treatment in patients (pts) with platinum-sensitive recurrent serous ovarian cancer (PSR SOC): a randomized, open-label Phase II study. *J Clin Oncol* 2012; 30 (Suppl.): Abstract 5001

10. Perren TJ, et al. ICON7 Investigators. A Phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2011; 365 (26): 2484–2496
11. Burger RA, et al. Gynecologic Oncology Group. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med* 2011; 365 (26): 2473–2483
12. Seidman JD, et al. The histologic type and stage distribution of ovarian carcinomas of surface epithelial origin. *Int J Gynecol Pathol* 2004; 23 (1): 41–44
13. 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
14. 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
15. 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
16. Mayr D, et al. KRAS and BRAF mutations in ovarian tumors: a comprehensive study of invasive carcinomas, borderline tumors and extraovarian implants. *Gynecol Oncol* 2006; 103(3): 883–887
17. Jones S, et al. Low-grade serous carcinomas of the ovary contain very few point mutations. *J Pathol* 2012; 226(3): 413–420
18. Buckanovich RJ, et al. Activity of cabozantinib (XL184) in advanced ovarian cancer patients (pts): results from a PhaseII randomized discontinuation trial (RDT). *J Clin Oncol* 2011; 29: S15
19. Farley J, et al. A phase Ii trial of selumetinib (Azd6244) in women with recurrent low-grade serous carcinoma of the ovary or peritoneum: a Gynecologic Oncology Group trial. *Lancet Oncol* 2013; 14 (2): 134–140
20. Silverberg SG, et al. Borderline ovarian tumors: key points and workshop summary. *Hum Pathol* 2004; 35: 910–917
21. 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
22. 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
23. 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
24. Gemignani ML, et al. Role of KRAS and BRAF gene mutations in mucinous ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 2003; 90: 378–381
25. Jain A, Seiden MV. Rare epithelial tumors arising in or near the ovary: a review of the risk factors, presentation, and future treatment direction for ovarian clear cell and mucinous carcinoma. 2013 ASCO Educational Book: e200–e204
26. Kelemen LE, Köbel M. Mucinous carcinomas of the ovary and colorectum: different organ, same dilemma. *Lancet Oncol* 2011; 12: 1071–1080
27. Marquez RT, et al. Patterns of gene expression in different histotypes of epithelial ovarian cancer correlate with those in normal fallopian tube, endometrium, and colon. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 6116–6126
28. Guruprasad B, Jakob LA. Mucinous cystadenocarcinoma of ovary: changing treatment paradigms. *World J Obstet Gynecol* 2012; 1(4): 42–45
29. 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
30. Chui MH. Identifying Lynch syndrome in patients with ovarian carcinoma: the significance of tumor subtype. *Adv Anat Pathol* 2013; 20: 378–386
31. Soslow RA. Histologic subtypes of ovarian carcinoma: an overview. *Int J Gynecol Pathol* 2008; 27: 162–174
32. Vang R, et al. p16 expression in primary ovarian mucinous and endometrioid tumors and metastatic adenocarcinomas in the ovary: utility for identification of metastatic HPV-related endocervical adenocarcinomas. *Am J Surg Pathol* 2007; 31 (5): 653–663
33. Gozde Kir, et al. Clinicopathologic and immunohistochemical profile of ovarian metastases from colorectal carcinoma *World J Gastrointest Surg* 2010; 2 (4): 109–116

ХИСТОЛОГИЧНО СУБТИПИЗИРАНЕ НА ОВАРИАЛЕН КАРЦИНОМ

34. Catasús L, et al. Molecular genetic alterations in endometrioid carcinomas of the ovary: similar frequency of beta-catenin abnormalities but lower rate of microsatellite instability and PTEN alterations than in uterine endometrioid carcinomas. *Hum Pathol* 2004; 35 (11): 1360-1368
35. Wiegand KC, et al. ARID1A mutations in endometriosis associated ovarian carcinomas. *N Engl J Med* 2010; 363: 1532-1543
36. Gilks CB, et al. Tumor cell type can be reproducibly diagnosed and is of independent prognostic significance in patients with maximally debulked ovarian carcinoma. *Hum Pathol* 2008; 39 (8): 1239-1251
37. Storey DJ, et al. Endometrioid epithelial ovarian cancer: 20 years of prospectively collected data from a single center. *Cancer* 2008; 112 (10): 2211-2220
38. Smyth JF, et al. Antiestrogen therapy is active in selected ovarian cancer cases: the use of letrozole in estrogen receptor-positive patients. *Clin Cancer Res* 2007; 13 (12): 3617-3622
39. Duska LR, et al. When “neverevents” occur despite adherence to clinical guidelines: the case of venous thromboembolism in clear cell cancer of the ovary compared with other epithelial histologic subtypes. *Gynecol Oncol* 2010; 116: 374-377
40. 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
41. 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
42. Lynch HT, et al. Hereditary ovarian cancer: molecular genetics, pathology, management, and heterogeneity. *Mol Oncol* 2009; 3 (2): 97-137
43. Sugiyama T, et al. Clinical characteristics of clear cell carcinoma of the ovary: a distinct histologic type with poor prognosis and resistance to platinum-based chemotherapy. *Cancer* 200; 88 (11): 2584-2589
44. Hoskins PJ, et al. Low-stage ovarian clear cell carcinoma: population-based outcomes in British Columbia, Canada, with evidence for a survival benefit as a result of irradiation. *J Clin Onco* 2012; 30 (14): 1656-1662
45. Molckovsky A, Siu LL. First-in-class, first-in-human Phase I results of targeted agents: highlights of the 2008 American society of clinical oncology meeting. *J Hematol Oncol* 2008; 1: 20

////////////////////////////////////

**МОДЕЛИ ЗА БИОЛОГИЧНА СУБКЛАСИФИКАЦИЯ
НА ОВАРИАЛЕН КАРЦИНОМ**

////////////////////////////////////

доц. Милка Георгиева, дбн

Лаборатория по молекулярна патология, УМБАЛ *Св. Марина* – Варна

МОДЕЛИ ЗА БИОЛОГИЧНА СУБКЛАСИФИКАЦИЯ НА ОВАРИАЛЕН КАРЦИНОМ

доц. Милка Георгиева, дбн

Лаборатория по молекулярна патология, УМБАЛ Св. Марина – Варна

ОБЗОР

Малигнените епителни тумори (карциноми) са най-разпространените овариални тумори. На базата на хистопатология и молекулярно-генетични промени овариалните тумори се класифицират в пет основни типа: високостепенни серозни (70%), ендометриоидни (10%), светлоклетъчни (10%), муцинозни (3%) и нискостепенни серозни (< 5%), които включват повече от 95% от случаите. Тези субтипове са различни болести, както се вижда от разликите при епидемиологичните фактори, прекурсорни лезии, схеми на разпространение и молекулярни промени, отговор към терапии и прогноза. За успешна специфична терапия възпроизводимата диагноза на туморните клетъчни типове е критична. В настоящата статия са обобщени най-новите постижения на молекулярната патология, които водят до подобряване разбирането на биологията на ОК и са значими при грижите за пациенти. Проспективните валидации на CLOVAR и другите генни сигнатури ще предоставят възможности за оптимално лечение. Молекулярните анализи понастоящем не са част от диагностиката на ОК.

Увод

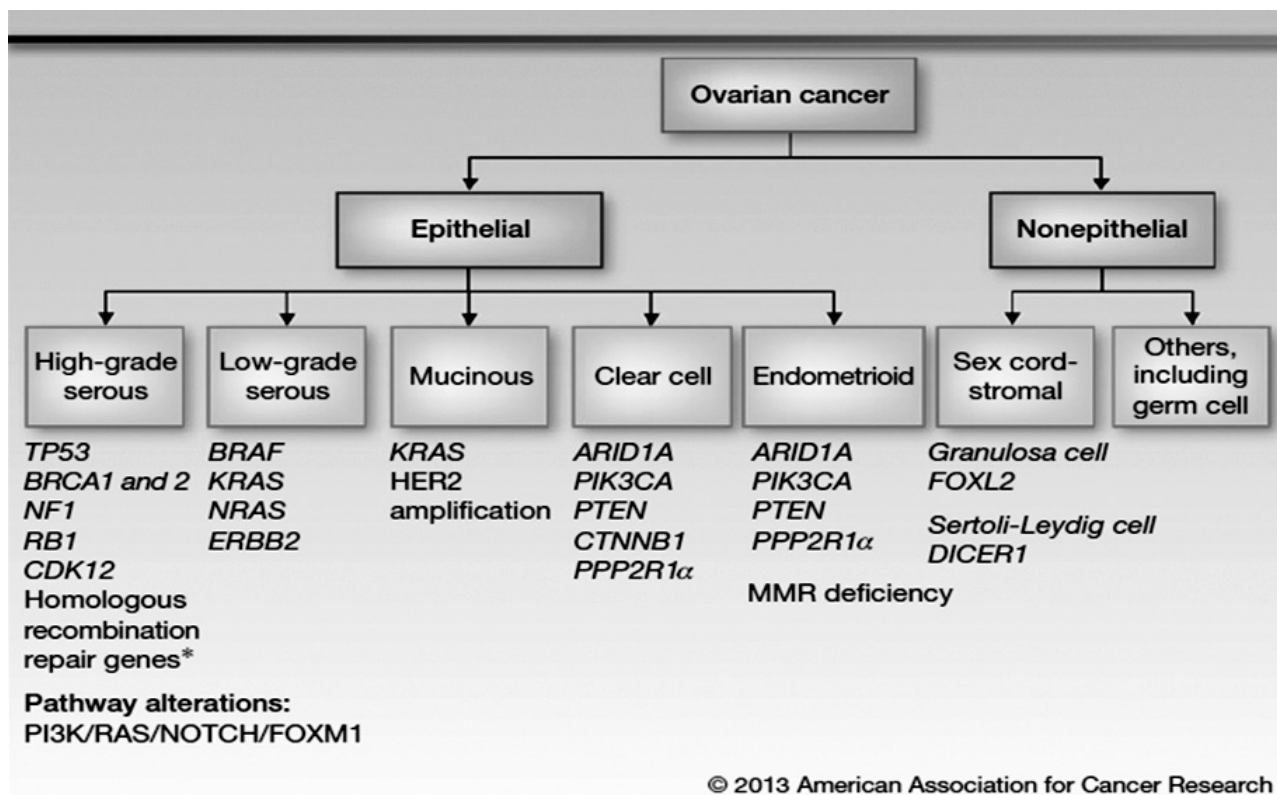
Овариалните тумори са група от болести, всяка с различна морфология, молекулярна генетика и биологично поведение. Около 90% от овариалните тумори са карциноми (малигнени епителни тумори). Те, както и всички останали тумори, произхождат от клетки, които придобиват и натрупват промени в ДНК-последователностите. Някои от тези промени водят до неконтролирана пролиферация на клетки (туморогенеза), миграция (метастази) и резистентност към терапия. Възходът на секвенционните технологии спомага за откриване на тези генетични промени и иден-

тифициране на биомаркери за ранна детекция, субтипизиране, стадиране, прогноза и селекция на ефективна терапия.

Основи за биологична субкласификация

Представите за описване и диагноза на овариалните тумори се променят от една болест с няколко епителни субтипа до няколко различни болести (Фиг. 1).¹⁻³

Преди около 10 години бе предложена класификация, която разделя овариалните тумори на два различни патогенетични типа: (i) овариални тумори *тип I* – с ниска



Фигура 1. Епителни субтипове и свързани с тях мутации.

степен на малигненост, включващи серозен карцином с ниска степен на малигненост (low-grade serous carcinoma, LGSC), муцинозен карцином (MC), ендометриоиден карцином (EC) и светлоклетъчен карцином (clear cell carcinoma, CCC); свързани са с мутации в *KRAS*-, *BRAF*-, beta catenin и *PTEN*-гените и микросателитна нестабилност; (ii) овариални тумори *тип II* – с висока степен на малигненост (high-grade serous carcinoma, HGSC), включващи серозни недиференцирани карциноми и малигнени смесени мезодермални тумори (карциносаркоми); те са много агресивни, метастазират рано, свързани са с мутации в *TP53*-гена⁴ и често имат мутации в *p53*-, *25*-, *BRCA1*- и *BRCA2*-гените. Интегрираният геномен анализ на овариалните тумори от няколкостотин тумора очертава допълнително четири транскрипционни субтипа и идентифицира соматични мутации в *NF1*-, *BRCA1*-, *BRCA2*- и *CDK12*-гените. Репарацията на ДНК с хомо-

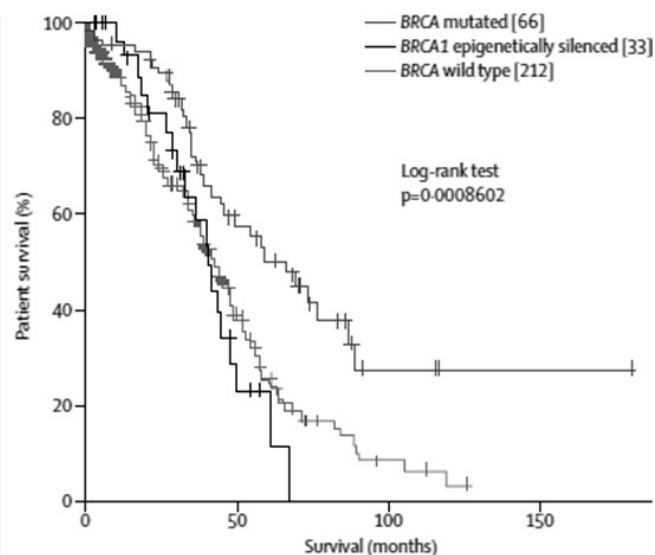
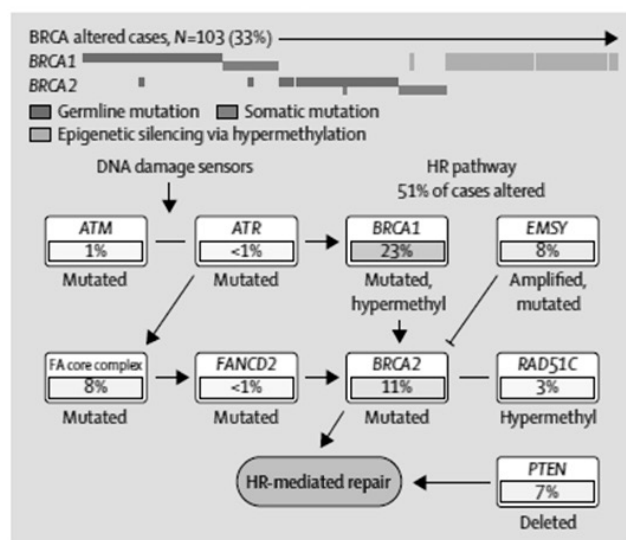
ложна рекомбинация е дефектна в 51% от HGSC и в патофизиологията на серозните тумори са включени NOTCH- и FOXM1-сигнални пътища.⁵ С идентифициране на преобладаващите генетични сигнатури се полагат основите, на които ще се гради персонализираната медицина през следващото десетилетие.

Класификация на овариалните карциноми

В последните години се оказва, че класификацията на овариалния карцином (ОК) в две категории е твърде обобщена. Молекулярните характеристики на двата типа не са взаимно изключващи се, 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. Понастоящем пет субтипа ОК

БИОЛОГИЧНА СУБКЛАСИФИКАЦИЯ НА ОВАРИАЛЕН КАРЦИНОМ

C HR alterations



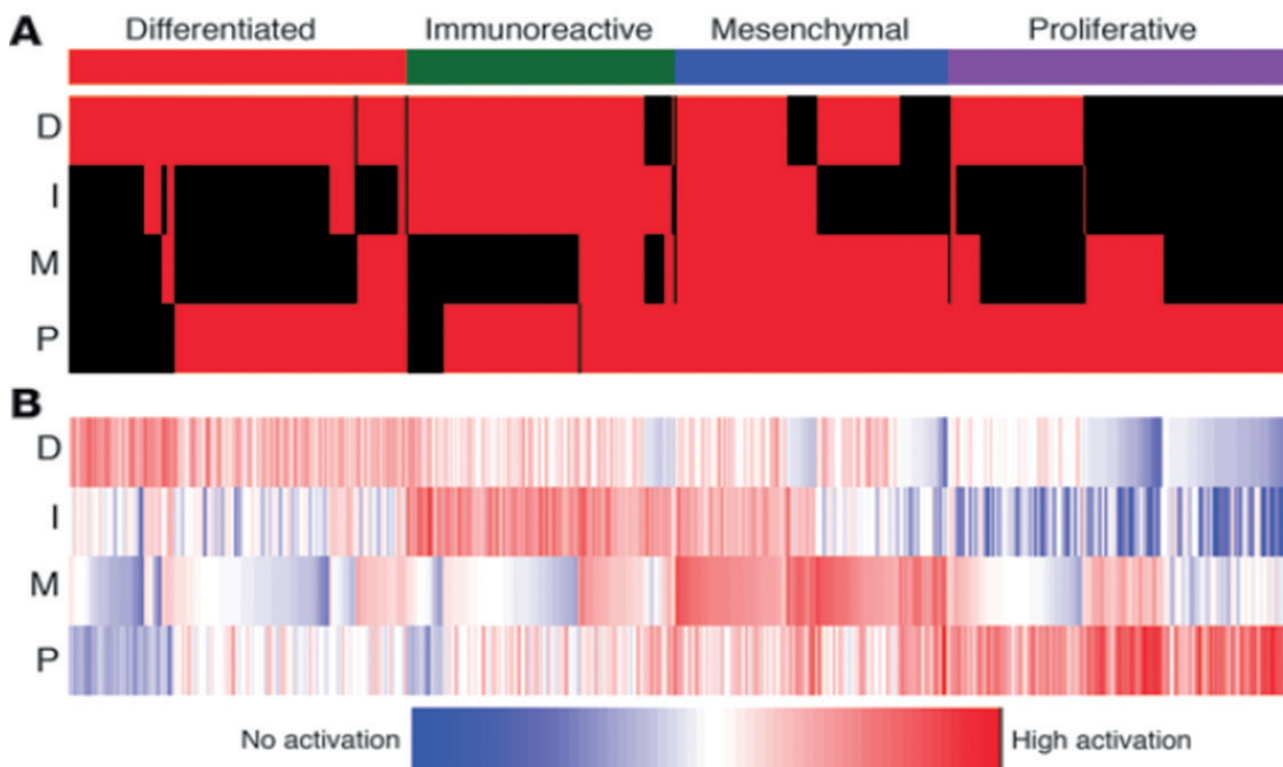
Фигура 2. Гените от сигналния път за репаративна хомоложна рекомбинация са променени в 51% от случаите. Анализите за преживяемост на BRCA1- и BRCA2-статус показват различен изход за случаи с мутации в BRCA1- и BRCA2-гените (с по-висока обща преживяемост) в сравнение с BRCA1- и BRCA2-див тип; BRCA1-епигенетично блокирани случаи имат по-лоша прогноза.

се считат за пет различни болести: HGSC (70%), EC (10%), CCC (10%), MC (3%) и LGSC (под 5%).^{6, 7} Наскоро беше предложено, че по-скоро епителните импланти от Фалопиевата тръба дават началото на HGSC и LGSC, отколкото овариалния повърхностен епител, както се смяташе преди. Вече се счита, че ОК и първичният перитонеален карциноми произхождат от карцином на Фалопиевата тръба.^{8, 9} Всеки хистологичен ОК субтип е свързан с характерни молекулярни промени.

Високостепенни серозни тумори (HGSC). Този хистологичен субтип обхваща около 60% от епителните овариални тумори. Характеризира се с геномна нестабилност, промени в броя на ДНК-копия и няколко отделни и повтарящи се мутации.⁵ Почти всички овариални тумори, свързани с вредни мутации в *BRCA1* и *BRCA2*, са HGSC. Тези тумори са от първите анализирани от TCGA. Геномните изследвания разделят HGSC на четири субтипа (вътрешни, intrinsic subtypes): пролиферативен, имунологичен,

мезенхимен и диференциран (Фиг. 3).^{5, 10} Тази класификация е валидирана в група от 240 ОК с материал от формалин-фиксираните тъкани.¹¹ Субтиповете не корелират с промени в общата преживяемост, въпреки създадената прогностична сигнатура от 193 гена. Тази класификация все още не се прилага в клиниката. HGSC се характеризират с начална хемочувствителност и последваща увеличаваща се резистентност при всеки рецидив.¹² В резултат от последващи анализи е създадена прогностична класификация на овариални тумори (CLOVAR) чрез генна експресия, която различава групи с подчертано различна средна преживяемост (23 срещу 46 месеца) и резистентност към терапия с платина (63% срещу 23%).¹³ Най-приложимият резултат от това изследване е създаване на CLOVAR-субтипа и CLOVAR-сигнатура за преживяемост и тяхната способност да предсказват изход от терапия във валидираща група.

Нискостепенни серозни тумори (LGSC). Субтипът на LGSC са редки (< 5%)



Фигура 3. HGS-OvCa сигнатура. От 489 HGS-OvCa туморни проби са определени четири субтипа: диференциран (D), имунореактивен (I), мезенхимен (M) и пролиферативен (P). (A) Бинарни оценки показващи дали туморната проба активира генната сигнатура. Всяка колона представя една проба; всеки ред представя една генна сигнатура. Червено – активирана, черно – неактивирана. (B) Резултати от активиране на първичните генни серии. Всяка колонка – една проба, всяка редица – една генна сигнатура.

и обикновено са бавно растящи тумори. Имат *BRAF*- или *KRAS*-мутации (съответно 38% и 19%). Не показват хромозомна нестабилност и при тях липсват сложните генетични аномалии, намерени при HGSC. Не са свързани с наследствени *BRCA*-мутации.¹⁴ Въпреки преобладаването на *PI3KCA*-, *BRAF*- и *KRAS*-мутации и обещаващият ефект на MEK-инхибитори, тези мутации често липсват при повлияващи се пациенти.¹⁵

Муцинозни карциноми (MC). Честотата на муцинозни тумори е 10-15% от всички първични овариални тумори. Около 80% са доброкачествени и повечето от останалите са гранични тумори. Профилът на генна експресия се различава от тези на останалите карциноми (серозен, ендометрио-

иден и ясноклетъчен) – този рядък тип има почти в 100% *KRAS*-мутации и висока честота на HER2.

Ендометриоидни карциноми (EC). Те са 10% от всички овариални тумори. Повечето са нискостепенни аденокарциноми и вероятно произхождат от ендометриални кисти. Високостепенните EC са морфологично неразличими от HGSC и често експресират WT1. Профилите на генна експресия са също сходни, което предполага, че високостепенните EC не са отделен туморен тип. Открити са мутации в *ARID1A*-гена, който действа като тумор-супресорен ген, кодира BAF250-протеин с основна роля при хроматиновото ремоделиране. Соматични мутации в β -catenin (*CTNNB1*) и *PTEN*-гените

БИОЛОГИЧНА СУБКЛАСИФИКАЦИЯ НА ОВАРИАЛЕН КАРЦИНОМ

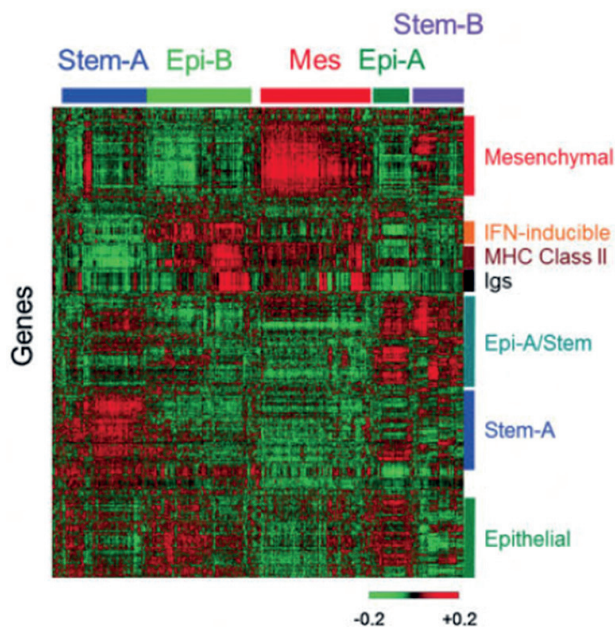
са най-обикновените аномалии, идентифицирани при овариални ЕС. Мутациите в *CTNNB1*-гена са свързани с добра прогноза. Инактивацията на *PTEN*-гена води до активиране на Р1ЗК-АКТ-сигналния път, като инхибира апоптозата. Честотата на мутирал *PTEN*-ген е около 20%.

Светлоклетъчни карциноми (ССС). Съставляват около 10% от ОК; пациентите типично са представени в стадий I или II и са свързани с лоша прогноза при напреднал стадий. Почти половината от СССР (46-57%) имат мутации в *ARID1A*-гена и липса на VAF250-протеин. Обикновено са позитивни за HNF1- β (> 90%); този транскрипционен фактор подпомага синтеза на гликоген, регулира няколко специфични гена за СССР, вкл. остеокалцин, ангиотензин, анексин 4 (резистентност към *paclitaxel*) и UGT1A1 (детоксикация). Следователно HNF1- β има важна роля в патогенезата и поведението на СССР.¹⁴

Други прогностични субтипове, базирани на генна експресия. За разлика от КГ, ОК няма все още консенсусна субтипова класификация. В резултат на MEMO анализ на базални КГ са открити общи характеристики с овариални тумори, които включват много голяма геномна нестабилност и сходства при сравняване на промени в брой на 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 и овариални тумори. Базалоидните тумори на гърда са по-сходни с овариални, отколкото с другите типове КГ. Това води и до интересната възможност терапиите за овариален карцином да са от полза и за пациенти с базалоиден КГ и обратно.¹⁶ Публикувани са няколко нови изследвания, включващи база данни

на TCGA; при 511 тумора от подтип SC *Kang et al.* идентифицират 23 гена, участващи в платина-индуцирана ДНК-репарация, предиктивни за отговор към химиотерапия и преживяемост без прогресия.¹⁷ В друго изследване на 174 случая с подтип HGSC туморите със соматично хипермутиране са свързани с по-добър отговор към платина и по-дълги обща преживяемост и преживяемост без болест.¹⁸ Анализ на пет публични бази данни, включващ 401 случая на ОК с различни хистотипове, лекувани с платина, генерира 7-генна прогностична сигнатура от пет гена, свързани с подобрен изход (*SLC7A2*, *ALCAM*, *TMPRSS3*, *TSPAN6* и *C14orf101*), и два гена, свързани с лош изход (*A1BG* и *PAH*).¹⁹ Анализи на много онкогенни пътища при 464 авансирани серозни ОК показват значителна връзка между активирането на beta catenin, PR-, E2F1-, RAS-, Р1ЗК- и р63-сигнални пътища и подобрена преживяемост.²⁰ При анализи на 145 серозни ОК е идентифицирана 51-генна сигнатура, свързана със стволови клетки, която показва лоша преживяемост.²¹ В едно от последните изследвания 1 538 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; и двете подгрупи съдържат голяма фракция от HGSC. Кандидат-гените от тези групи, като Stem-A-маркерите *TUBGCP4* и *NAT10*, участващи в зрееенето на тубулина, са валидирани при клетъчни линии от ОК.²²

Quoc-Nam Tran et al., 2013, създадоха нов статистически метод, наречен мултипараметричен филтърен метод (multi-pronged filter method), за намиране на генетични маркери и използването им за предсказване с точност до 100% дали даден пациент принадлежи към определен субтип епителен ОК. Методът дефинира



Фигура 4. Генно-експресионна карта за пет туморни клъстера (червено – висока, зелено – ниска експресия). От 1 538 проби са идентифицирани пет субтипа, обозначени от свързаните генни компоненти. Забелязват се сходствата между Epi-A/Stem-B-субтипове, между Epi-A/Epi-B-субтипове за епителни гени и схемата на експресия на Epi-A/Stem-гени.

нови генетични промени в овариалните тумори чрез профили на генна експресия. От база данни на 22 283 генно-експресионни профила малка група от 11 генни сигнатури (*TFF3*, *FGFR4*, *TCOF1*, *EFNB2*, *GPRC5A*, *ANK1*, *ACTN1*, *PEG3*, *PBX1*, *ATP10B* и *MST4*) действа като дедуктивна база за ОК и може да се използват като генетични маркери. Освен това този метод открива, че единичен ген *MLF1* може да бъде използван за отдиференциране на двата субтипа – муцинозен и серозен. Тези много малки и преди неизвестни групи от биологични маркери имат почти перфектна предиктивна точност за диагноза на болестта.²³

Тъй като карциномите от различни хистологични типове произхождат от различни прекурсорни клетки, те запазват клетъчните си характеристики, които, заедно с придоби-

тите молекулярни промени по време на онкогенеза, дават в резултат специфични генни и биомаркерни експресионни профили, както и различни морфологични фенотипове. Напоследък беше предложен алтернативен метод за стандартно морфологично типизиране чрез имунохистохимичен (ИХХ) панел от девет маркера, наречен COSP (Calculator for Ovarian Subtype Probability); сигнатурата включва ИХХ-данни за протеинова експресия от формалин-фиксираните тъкани (FFPE), събрани на тъканни микроарейси (ТМА); използвани са девет предиктивни маркера (*CDKN2A*, *DKK*, *HNF1B*, *MDM2*, *PGR*, *TFF3*, *TP53*, *VIM* и *WT1*) за тип на ОК в две кохорти с разлики в работата с тъкани.²⁴ *S. Bentink, et al.*, 2012, откриват нова мРНК- и микроРНК-ангиогенезна сигнатура за идентифициране на нов субтип на серозен ОК с потенциално клинично и транслационно значение за идентифициране на пациенти, които ще имат полза от антиангиогенезни терапии; сигнатурата сега се тества в клинични проучвания.²⁵

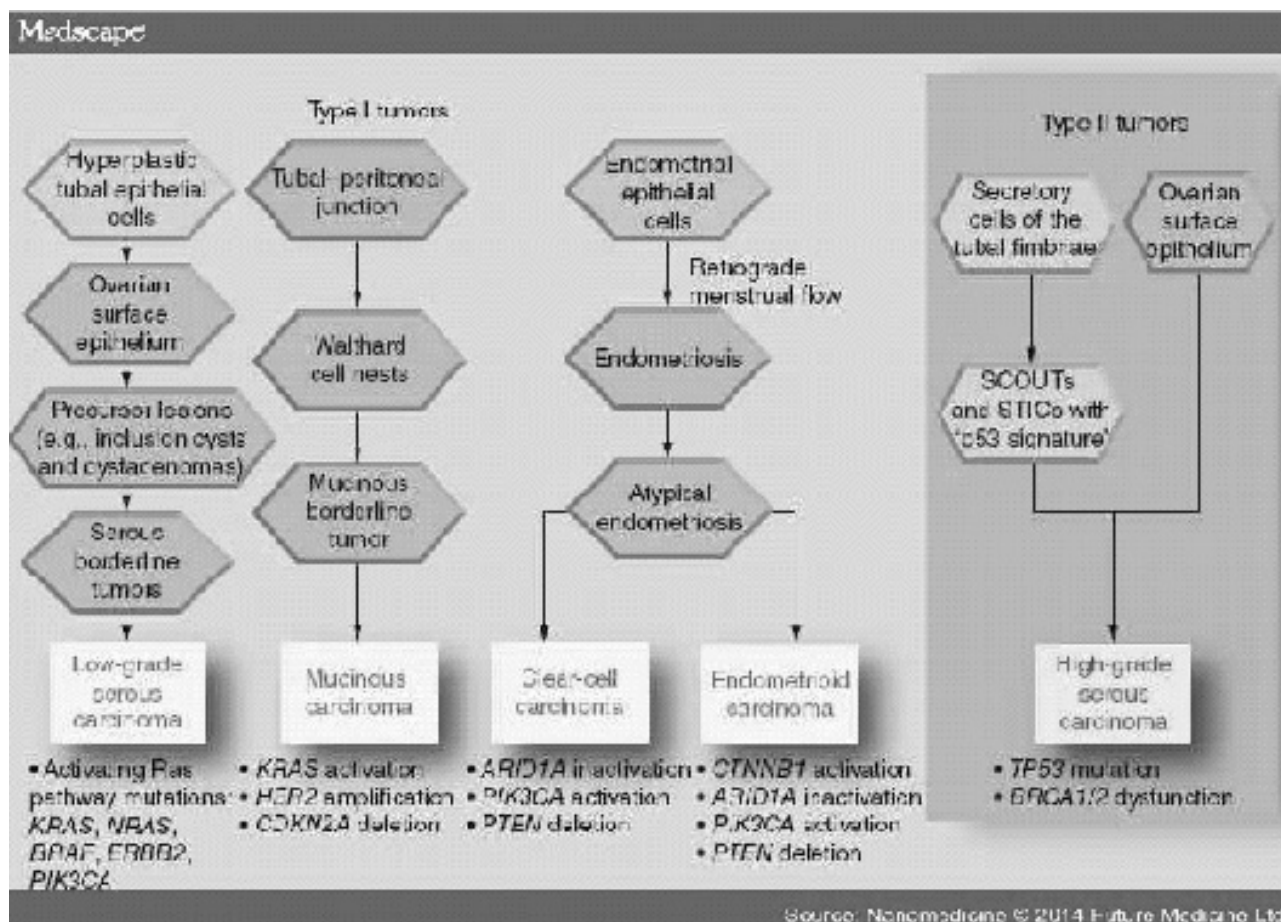
Досега известните генетични аберации и нови групирания на различни хистологични субтипове според основните генномни мутации са обобщени във *Фиг. 5*.

Заклучение

Може да се предвиди, че класификационната схема от пет основни хистотипа, базирана на морфологични, клинични и молекулярни данни, скоро ще бъде приета като стандарт на мястото на предишните критерии на СЗО.²⁶ Засега обаче молекулярните анализи не са част от диагностиката на ОК.

През последните години е постигнат голям успех в схващанията за молекулярната патология на всички субтипове овариални тумори. Същевременно има сериозен прогрес и при субтип-специфичното лечение на ОК. Хистопатологичното изследване

БИОЛОГИЧНА СУБКЛАСИФИКАЦИЯ НА ОВАРИАЛЕН КАРЦИНОМ



Фигура 5. Класификация и произход на най-разпространени епителни овариални тумори.

и точната субтипова диагноза става все по-необходима при терапията на пациентите и е най-важният съвременен „биомаркер“ за овариален карцином. Изследвания през следващите години на специфичните молекулярни промени при субтиповете от ОК ще доведат до откриване на болестта в по-ранен стадий и до разработването на нови и ефективни таргетни терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kobel M, Kalloger SE, Boyd N, et al. Ovarian carcinoma subtypes are different diseases: implications for biomarker studies. *PLoS Med* 2008; 5: e232
2. Ayhan A, Kurman RJ, Yemelyanova A, et al. Defining the cut point between low-grade and high-grade ovarian serous carcinomas: a clinicopathologic and molecular genetic analysis. *Am J Surg Pathol* 2009; 33: 1220-1224
3. Hannibal CG, Vang R, Junge J, et al. A binary histologic grading system for ovarian serous carcinoma is an independent prognostic factor: a population-based study of 4317 women diagnosed in Denmark 1978–2006. *Gynecol Oncol* 2012; 125: 655-660
4. Shih I, Kurman RJ. Ovarian tumorigenesis: a proposed model based on morphological and molecular genetic analysis. *Am J Pathol* 2004; 164: 1511-1518
5. Bell D, Berchuck A, Birrer M, et al, and the Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma. *Nature* 2011; 474: 609-615
6. Köbel M, Kalloger SE, Boyd N, et al. Ovarian carcinoma subtypes are different diseases: implications for biomarker studies. *PLoS* 2008; Med 5: e232
7. Prat J. Ovarian carcinomas: five distinct diseases with different origins, genetic alterations, and clinicopathological features. *Virchows Arch* 2012; 460: 237-249

8. Kuhn E, Kurman RJ, Vang R, 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
9. Hwang WT, Adams SF, Tahirovic E, et al. () Prognostic significance of tumor-infiltrating T cells in ovarian cancer: a meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2012; 124: 192-198
10. Tothill RW, Tinker AV, George J, et al, and the Australian Ovarian Cancer Study Group. Novel molecular subtypes of serous and endometrioid ovarian cancer linked to clinical outcome. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 5198-5208
11. Sfakianos GP, Iversen ES, et al. Validation of ovarian cancer gene expression signatures for survival and subtype in formalin fixed paraffin embedded tissues. *Gynecologic Oncology* 2013; 129: 159-164
12. Jayson GC, Kohn EC, Kitchener HC, et al. Ovarian cancer. *The Lancet* 2014; online publication
13. Verhaak RG, Tamayo P, Yang JY, et al. Prognostically relevant gene signatures of high grade serous ovarian cancer. *J Clin Invest* 2013; 123: 517-525
14. Prat J. New insights into ovarian cancer pathology. *Ann Oncol* 2012; 23 (Suppl. 10): x111-x117
15. The Cancer Genome Atlas Network, Comprehensive molecular portraits of human breast tumors. *Nature* 2012; 490: 61-70
16. Kang J, D'Andrea AD, Kozono D. 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
17. Sohn I, Jung WY, Sung CO. Somatic hypermutation and outcomes of platinum based chemotherapy in patients with high grade serous ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2012; 126: 103-108
18. Sabatier R, Finetti P, Bonensea J, et al. A seven-gene prognostic model for platinum-treated ovarian carcinomas. *Br J Cancer* 2011; 105: 304-311
19. Trinh XB, Tjalma WA, Dirix LY, et al. Microarray-based oncogenic pathway profiling in advanced serous papillary ovarian carcinoma. *PLoS* 2011; One 6: e22469
20. Schwede M, Spentzos D, Bentink S, et al. Stem cell-like gene expression in ovarian cancer predicts type II subtype and prognosis. *PLoS* 2013; One 8: e57799
21. Tan TZ, Miow QH, Huang RY, et al. Functional genomics identifies five distinct molecular subtypes with clinical relevance and pathways for growth control in epithelial ovarian cancer. *Embo Mol Med* 2013; 5: 983-998
22. Quoc-Nam Tran. A novel method for finding subclassification diagnosis biomarkers of ovarian cancer. In Proceedings of the 2013 International Conference on Bioinformatics & Computational Biology. Page 17-23. CSREA Press. Las Vegas, NV, 2013
23. Köbel M, Kalloger SE, Lee S, 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
24. Bentink S, Haibe-Kains B, Risch T, et al. Angiogenic mRNA and microRNA gene expression signature predicts a novel subtype of serous ovarian cancer. *PLoS* 2014 ONE 7 (2): e30269-e30269
25. Leung AWY, Kalra J, et al. Harnessing the potential of lipid-based nanomedicines for type-specific ovarian cancer treatments. *Nanomedicine* 2014; 9 (3): 501-522

ИМУНОЛОГИЯ И ИМУНОТЕРАПИЯ НА ОВАРИАЛЕН КАРЦИНОМ

проф. д-р Милчо Минчев, дмн

Клиника по хематология, СБАЛХЗ – София

ИМУНОЛОГИЯ И ИМУНОТЕРАПИЯ НА ОВАРИАЛЕН КАРЦИНОМ

проф. д-р Милчо Минчев, дмн

Клиника по хематология, СБАЛХЗ – София

ОБЗОР

Туморните клетки, включително и тези от овариален карцином (ОК), експресират множество тумор-асоциирани антигени, които могат да бъдат мишени за имунологична атака. Наличието на интраепителни тумор-инфилтриращи лимфоцити повлиява изхода от болестта и корелира с увеличена преживяемост без прогресия и/или обща преживяемост. При клинично разгърнатата неопластична болест наличните тумор-реактивни механизми вече са преодоленни от тумора; създадена е туморна микросреда, чиито имунологични (възпалителни) медиатори не възпрепятстват, а подпомагат прогресията и растежа на ракови клетки в туморното ложе. За успеха на имунотерапията е необходимо да се елиминират факторите на имunosупресивната микросреда и да се изгради напрегнат цитотоксичен отговор. Настоящият обзор обсъжда възможни модули за постигане на тези цели.

Увод

Развитието на ракова болест е бавен процес, настъпващ след дълго протичащо хронично възпаление, при което в регенериращите клетки (епителни, герминативни или стромални) на яйчника се натрупват достатъчно генни мутации, чиито експресирани продукти довеждат до девиантното им поведение и неконтролируем растеж.¹⁻³ Туморните клетки, включително и тези от овариален карцином (ОК), експресират множество тумор-асоциирани антигени (ТАА) като HER2/neu⁴, p53⁵, NY-ESO-1⁶, cdr2⁷, hTERT⁸, mesothelin⁹, survivin¹⁰, SP-1¹¹, WT1¹² муцин и други, които могат да бъдат мишени за имунологична атака.

Много от ранните туморигенни лезии и неопластични клетки вероятно се елиминират или най-малко се контролират от естествени и придобити имунни защитни механизми.¹² Съществуват клинични данни, които показват, че наличието на интраепителни тумор-инфилтриращи лимфоцити (ТИЛ) повлиява изхода от болестта и корелира с увеличена преживяемост без прогресия и/или обща преживяемост на пациентите.¹³ Тумор-инфилтриращите лимфоцити са олигоклонални^{14, 15}; *in vitro* те разпознават ТАА^{16, 17}, а *ex vivo* притежават тумор-специфична цитолитична активност.¹⁸ Тумор-специфични Т-клетъчни прекурсори се откриват и при пациенти с напреднал ОК.¹⁹⁻²¹

Имунология на овариален карцином

Анализ от 1815 пациенти, включени в 10 проучвания, показва, че липса на ТИЛ в отстранен туморен материал е свързано със статистическо значимо снижаване на преживяемостта на оперирани болни. Мета-анализ на всички проучвания потвърждава достоверна асоциация между наличие на интраепителни ТИЛ (CD3+ или CD8+) и преживяемост (HR 2.24 за ТИЛ-негативни случаи). Още по време на диагноза спонтанни антитуморни имунни отговори под форма на тумор-антиген-специфични Т-клетки или антитела са демонстрирани в кръвта на редица пациенти с авансирал ОК.

При развили се клинични прояви на неопластична болест туморът вече е преодолял редица противоракови имунни механизми.²² Този процес, наречен още *имуноредактиране*, се състои от фаза на първоначално елиминиране на туморни клетки, последвана от фаза на равновесие (нивото на туморния товар е сравнително постоянно) и от фаза на преодоляване на имунния контрол (нарастване и метастазизиране на тумора). По време на последната фаза в туморната микросреда (ТМС) имунологичните (възпалителни) медиатори не възпрепятстват, а подпомагат прогресията и растежа на ракови клетки в туморното ложе.

Рекрутирането на левкоцити при вече развили се тумори води до секреция на растежни фактори и неопластична пролиферация.^{23, 24} За разлика от Т-инфилтриращите лимфоцити, всички други левкоцити в ТМС на практика подпомагат туморния растеж и водят до имуносупресия. Най-често срещани са подтипът миелоидни левкоцити с поведение на дендритни клетки, които са изключително имуносупресивни. Разположени са в периваскуларното пространство

и елиминират антитуморната активност на екстравазиращите Т-лимфоцити. Имуносупресивната им активност се опосредства от множество механизми.²⁵⁻²⁸ Част от рекрутираните левкоцити чрез паракринни механизми индуцират туморна неоваскуларизация²⁹, която е критична стъпка, определяща растежа, инвазията и разпространението на раковите клетки.³⁰ Туморната васкулатура подобрява снабдяването с кислород и с растежни сигнали и е ефективен метод за отстраняване на отпадъчния материал от туморното ложе, промотирайки по този начин експоненциален растеж на неоплазията. Освен това неоваскуларизацията се превръща в основен път за туморно метастазизиране до далечни органи. В туморната микросреда при ОК два левкоцитни подтипа промотират растежа на туморната тъкан: т.нар. регулаторни Т-клетки (T regs) и проангиогенните имуносупресивни миелоидни клетки. В асцитна течност от пациенти имуносупресивните миелоидни клетки са с фенотипна характеристика на макрофаги.^{31, 32} Като резултат от „имуноредактирането“ и имуноселекцията при поставяне на диагноза повечето туморни клетки или не експресират в достатъчна гъстота таргетния антиген, или разпознаващите го Т-клетките са изпаднали в имунологична парализа (анергия).

Имуноterapia на овариален карцином

Цел на онкотерапията е да се елиминират всички остатъчни клетки, които не могат да бъдат отстранени хирургично. Естеството на туморните клетки ограничава ефективността на терапията. Тъй като произхождат от самия организъм, раковите клетки притежават редица характеристики на нормални клетки и поради опасност от странични ефекти ограничава терапевтичния прозорец. Освен това пластичността

на туморните клетки ги прави трудни за повлияване от традиционно приложими химиотерапия и лъчелечение. Вследствие на положителна селекция за резистентност към цитотоксични агенти дори и след успешно лечение могат да останат туморни клетки, причиняващи рецидив на болестта; тази концепция на е в основата на разбирането на всякакво лечение на рака, включително и на имунотерапията.

Дидактично имунотерапията може да се разглежда като *пасивна* (използват се готови, приготвени извън организма на пациента продукти) и *активна* (разчитаща на имунния отговор на пациента) процедура. В практиката обаче приложението на препарати от пасивната имунотерапия може да доведе до активен имунен отговор, противач в пациента; ето защо това разделяне трябва да се приема условно.

Пасивна имунотерапия

Препаратите, които се използват при пасивна имунотерапия, могат да бъдат антитела, преди всичко моноклонални, Т-клетъчни концентрати, дендритни клетки, химиотерапевтици, малки молекули с таргетна насоченост, различни медикаменти.

Според начина на конструиране моноклоналните антитела са миши (произведени в миши хибридомни линии), химерични (вариабилна част на миши антитела, фузирани с константната част – Fc-фрагмент – от човешко антитяло), хуманизирани (определящи комплементарност области на миши антитела, свързани към гръбнака на човешко антитяло) или изцяло човешки (например произведени в трансгенни мишки).³³

Чрез различни механизми (комплемент-обусловена цитотоксичност, антитяло-зависима цитотоксичност) антителата предизвикват в туморните клетки програмира на клетъчна смърт (апоптоза).³⁴ Те могат да действат и чрез блокиране на рецеп-

тори за растежни фактори и по този начин да блокират клетъчната пролиферация. Освен това, чрез блокиране на сигнали, потискащи активиране на имунни клетки, моноклоналните антитела могат да модулират клетъчен имунен отговор (виж по-долу).

През клинични проучвания са преминали няколко моноклонални антитела за имунотерапия на ОК.

Catumaxomab (Removab). Препаратът е преминал фаза I/II клинично проучване върху 23 пациентки с ОК и рецидивиращ асцит. Приложението му води до трайно намаляване на асцита, намаляване на EpCAM-положителните туморни клетки в асцитна течност, като при 5 болни такива клетки не се откриват.³⁵ В наскоро приключило фаза II/III клинично проучване приложението на *catumaxomab*, съчетано с парацентеза при ОК, увеличава интервала до следващата терапевтична намеса от 11 дни до 52 дни.³⁶ *Catumaxomab* е одобрено през 2009 г. в Европейския съюз за интраперитонеално приложение при лечение на пациенти с малигнен асцит.

Антитялото е биспецифично, тъй като има два различни антиген-свързващи рецептора. Първият е образуван от вариабилни лека и тежка вериги на IgG2b от плъх и разпознава човешка EpCAM – адхезионна молекула, експресирана върху множество неопластични клетки, в това число овариални, стомашни, простатни и клетки от карцином на гърда.³⁷⁻³⁹ Експресията му върху нормален яйчников епител е минимална⁴⁰, но е значителна при серозни (68%), ендометриоидни (82%), светлоклетъчни (92%) и муцинозни (49%) хистологични подтипове на ОК, като корелира с понижена преживяемост.³⁸ При повече от 90% от пациентките с ОК и асцит туморните клетки експресират EpCAM.⁴¹ Антитялото притежава функционален Fc-домейн, свързващ се с активиращ Fc-рецептор върху акцесорни клетки, като

при 375 пациенти с ОК в стадий III и IV получените резултати са сравними с тези, получени след плацебо.⁵²

Пасивната имунотерапия може да се извършва и чрез т.нар. адоптивна клетъчна терапия (АКТ).

Терапия чрез лимфокин-активирани килърни (ЛАК) клетки. Тя е начало на адоптивната клетъчна терапия.⁵³ Лимфокин-активирани килърни клетки се генерират в присъствие на интерлевкин 2 (IL-2) от периферни мононуклеарни левкоцити, добити от пациента, след култивиране. Тези клетки са цитотоксични *in vitro* срещу широка гама-клетъчни линии от карцином на дебело черво, бъбрек, хранопровод и др.^{53, 54} Поради ниска терапевтична ефективност ЛАК-клетки в момента не намират клинично приложение.

Терапия чрез цитокин-активирани килърни (ЦИК) клетки. Цитокин активирани килърни клетки се получават от автоложни периферни мононуклеарни левкоцити след *in vitro* стимулиране с множество фактори, като IL-2, IL-1, IFN- γ и анти-CD3 моноклонално антитяло.^{55, 56} В сравнение с ЛАК, ЦИК-клетките притежават както *in vitro*, така и *in vivo* цитотоксична активност в експериментални модели срещу широка гама от неоплазии, но клиничното им изпитване в адювантен стадий предстои да защити предварително получените резултати.⁵⁷

Терапия с цитокин-активирани килърни и дендритни клетки (ЦИК-ДК). Автоложните ЦИК-клетки са полиспецифични, тъй като Т-клетъчните рецептори се стимулират с анти-CD3 моноклонално антитяло. За да се повиши антигенната специфичност, ЦИК-клетките се активират в присъствие на натоварени с антиген автоложни дендритни клетки. Така култивирани ЦИК-клетки притежават значително по-висока цитотоксична активност както *in vitro*,

така и *in vivo*.⁵⁸ Клиничните проучвания с ЦИК-ДК показват удължена преживяемост без прогресия при пациенти с недребноклетъчен белодробен карцином и обща преживяемост при метастатичен карцином на гърдата.^{59, 60}

Терапия с тумор-инфилтриращи лимфоцити (ТИЛ). Тумор-инфилтриращите лимфоцити са тумор-антиген-специфични и това е предимството им пред останалите клетки, използвани за адоптивна клетъчна терапия. От пациенти с ОК такива клетки могат лесно да бъдат получени и култивирани.⁶¹ Проведените клинични проучвания показват ефективност на комбинирано лечение с тях и IL-2 при лимфоцитно изчерпани след терапия с *cyclophosphamide* при пациенти с метастатичен меланом.⁶² Предстои клиничното им изпитване при други неопластични болести.

Терапия с алогенни естествени клетки-убийци (natural-killer, NK). NK-клетките са част от естествената имунна система. Идеята за преливане на алогенни NK като терапия на ракови болести е привлекателна, но все още остава да се разрешат много въпроси, свързани както с получаването на достатъчно количество клетки, така и с мигрирането им след преливане към мястото на първичния тумор или метастази. Поради невъзможността да се получи достатъчна бройка от алогенни NK-клетки е прекратено клиничното проучване NCT01105650 (Allogeneic Natural Killer (NK) Cells for Ovarian, Fallopian Tube, Peritoneal and Metastatic Breast Cancer).

Терапия чрез Т-лимфоцити с генетично-конструирани рецептори. Друг подход за получаване на тумор-реактивни Т-лимфоцити е чрез методи на генното инженерство. Това става чрез трансфекция и стабилна експресия на Т-клетъчни рецептори (ТКР), които са специфични за туморните антигени – т.нар. химерични антигенни

рецептори (ХАР). Последните могат да се състоят от едноверижен вариабилен фрагмент от тумор-антиген-специфичната част на моноклонално антитяло или извънклетъчен домейн на рецептор за туморен маркер, като всеки един от тях е фузиран към трансмембранна и интрацитоплазмена част на CD3-zeta (ζ) веригата на Т-клетъчния рецептор.⁶³ NKG2D-лигандите (NKG2DLs) са с висока експресия при ОК.⁶⁴ NKG2DL-специфичните ХАР представляват сливане между извънклетъчен домейн на NKG2D-рецептора, 4-1BB костимулиращата молекула и CD3- ζ веригата на Т-рецепторния комплекс. В експериментални модели за лечение на ОК приложението на Т-клетки с NKG2D-специфични ХАР води до елиминирането на NKG2DLs-експресиращи туморни клетки.⁶⁵ В момента се провеждат няколко клинични проучвания с ХАР ТКР: (i) NCT01723306 (Phase II/Pilot Study of 2nd Generation Anti-CEA Designer T Cells in Adenocarcinomas), (ii) NCT00670748 (Chemotherapy Followed by ESO-1 Lymphocytes and Aldesleukin to Treat Metastatic Cancer) и (iii) NCT01697527 (Gene and Vaccine Therapy in Treating Patients With Advanced Malignancies).

Активна имунотерапия

При тази имунотерапия прилагането на терапевтични препарати води до активиране на имунни ефектори в самия пациент. Препаратите могат да бъдат моноклонални антитела или цитостатици, водещи до физическо или функционално елиминиране на определени клетки и увеличаване на шанса за ефективно стимулиране на имунната система. Терапевтичните препарати също така могат да бъдат противоракови ваксини, предизвикващи имуен цитотоксичен отговор срещу туморни или тумор-асоциирани антигени.

Стимулиране на имуен отговор срещу туморни или тумор-асоциирани

антигени (ТАА). Т-регулаторни клетки (T regs). Основно свойство на имунната система е разграничаване на автоантигени от чужди антигени. Толерансът към собствени антигени е централен (елиминиране в тимуса на реагиращите към собствените антигени клетки) и периферен (чрез развитие на парализа – анергия в Т-лимфоцити – виж по-долу, както и чрез селективно подтискане на имунния отговор от специализирани Т-лимфоцити, наречени Т-регулаторни клетки, T regs). Най-общо T regs могат да бъдат класифицирани като естествени или придобити.⁶⁶ Естествените T regs се развиват в тимус и още при напускането си експресират CD4 и α -веригата за IL-2-рецептора, т.е. те са CD4+CD25+.⁶⁷ Придобитите T regs експресират α -веригата за IL-2-рецептора извън тимуса и се активират при възпалителни и ракови болести. Успешното стимулиране на имуен отговор срещу антигени, към които има развит периферен толеранс, може да се улесни чрез функционално или физическо елиминиране на T regs. Един от начините за това е селективното им отстраняване чрез използване на моноклонални антитела срещу α -веригата за IL-2-рецептора (CD25). На този принцип действат моноклоналните антитела *Ontak* и *Zenapax*.

Denileukin diftitox (Ontak). Дифтерийният токсин действа едва когато бъде интернализиран в клетъчната цитоплазма. Фузионен продукт между лиганд, който бива интернализиран след свързване със съответен рецептор върху клетъчната мембрана, и дифтериен токсин може да улесни проникването на последния в клетката. На този принцип е създаден рекомбинантен фузионен белтък, състоящ се от лиганд (цитокинът IL-2) и каталитичен домехн на дифтерийния токсин.^{68, 69} След свързване с CD25-експресиращи клетки, включително и върху T regs, *Ontak* прониква в цитоплазма-

та им и ги разрушава. Препаратът е одобрен за лечение на кожна форма на Т-клетъчен лимфом, като се провеждат клинични проучвания за лечение на метастатиче ОК (заедно с дендритно-клетъчна ваксина – виж по-долу), бъбречноклетъчен и карцином на гърдата (Ovarian Dendritic Cell Vaccine Trial, NCT00703105).

Daclizumab (Zenarax). Това е терапевтично хуманизирано моноклонално антитяло, свързващо и блокиращо α -веригата на CD25, като по този начин подтиска функцията и намалява броя на Т-регулаторните клетки в пациенти от бъбречноклетъчен карцином.⁶⁸ В момента *Zenarax* е в клинични изпитвания за имунотерапия на меланом, глиобластом и хематологични неоплазии (www.cancer.gov/clinicaltrials/search/results?protocolsearchid=13079960).

Друг подход за елиминиране на Т reggs е приемането на ниски дози *cyclophosphamide*.⁷⁰ Проведени експериментални и клинични проучвания показват, че ниски дози от този алкилиращ агент понижават броя и функцията на Т reggs.⁷¹ За съжаление, приложението на *cyclophosphamide* води и до неблагоприятни промени в туморната микросреда с индукция на миелоидни супресорни клетки и секреция на медиатори, благоприятстващи развитие на хронично възпаление,⁷² което напоследък охлажда ентузиазма за неговото приложение като модулатор на активната имунотерапия.

Взаимодействие между Т-лимфоцити и антиген-представящи (дендритни) клетки. Ефективното Т-клетъчно активиране изисква два отделни сигнала. Първият идва от антиген-специфичния Т-клетъчен рецептор след неговото взаимодействие с антигенния пептид, експресиран върху тъканно-съвместима молекула на антиген-представяща клетка (АПК). Вторият сигнал, наречен костимулиращ, идва от взаимодействие на CD28 (друг Т-клетъчен рецеп-

тор) с кореспондиращите му лиганди CD86 и CD80 върху АПК. Липсата на костимулиращ сигнал води до парализа (анергия) на Т-лимфоцита и развитие на толеранс към разпознавания антиген.⁷³ Асоциираният върху цитотоксични Т-лимфоцити антиген 4 (CTLA-4) е хомолог на CD28, но за разлика от последния е пресинтезиран в цитоплазмата на Т-лимфоцитите и при първоначален контакт на антиген-специфичен рецептор с антиген блокира взаимодействието на CD28 с CD86 и CD80. По този начин той подтиска Т-клетъчното активиране и този феномен е част от механизма, осигуряващ периферен толеранс към собствени антигени. Освен това CTLA-4 е постоянно експресиран върху Т reggs и така те осъществяват част от имуносупресивната си функция. Тези наблюдения стоят в основата на идеята да се използват агенти, елиминиращи инхибиращия ефект на CTLA-4, с цел повишаване на ефективността на имунотерапията.⁷⁴

Ipilimumab (MDX-CTLA-4, Yervoy) и Tremelimumab. Това са съответно човешко IgG1 и IgG2 моноклонални антитела, свързващи и блокиращи CTLA-4. Фаза III клинично проучване с приложение на *ipilimumab* при пациенти с неоперабилен и предварително лекуван меланом в стадии III-IV показва удължаване на преживяемостта с около 4 месеца.⁷⁵ Одобрено е от FDA и от ЕМА за лечение на авансирал кожен меланом.⁷⁶ Повечето клинични проучвания за *ipilimumab* са провеждани върху пациенти с меланом, но има и няколко върху пациентки с ОК. При една от 11 пациентки със стадий IV, получили *ipilimumab* след имунизация с GVAX (облъчени автоложни туморни клетки, генетично обработени да секретират човешки гранулоцит-макрофаг колониостимулиращ фактор, GM-CSF), спада драматично туморният маркер и намаляват метастазите в черен дроб и мезентериални лимфни възли.⁷⁷

Наблюдаваният клиничен ефект съвпада с поява на антитела срещу NY-ESO-1 в серума на пациентката. При друга болна спада нивото на болковия синдром и туморния маркер СА125. При 4 пациентки се наблюдава стабилизиране на болестта, отчетено чрез образна диагностика и серумно ниво на СА125. В момента се провеждат няколко клинични проучвания: (i) NCT01611558 (Phase II Study of Ipilimumab Monotherapy in Recurrent Platinum Sensitive Ovarian Cancer Patients) и (ii) NCT01975831 (A Phase 1 Study to Evaluate MEDI4736 in Combination With Tremelimumab).

Nivolumab (MDX-1105 и MDX-1106).

Протеинът на програмирана клетъчна смърт 1 (Programmed cell death protein 1, познат също като PD-1) е много подобен на CTLA-4. Той има два лиганда, PD-L1 и PD-L2, които са от семейството на B7-рецепторите.⁷⁸ PD-1 и неговите лиганди, подобно на CTLA-4, подтискат Т-клетъчния отговор. Разработено е моноклоналното антитело *nivolumab* (MDX-1105 и MDX-1106), което блокира PD-1 и улеснява сенсibiliзацията към туморните антигени.⁷⁹ В момента се провежда клинично проучване NCT01975831 (A Phase 1 Study to Evaluate MEDI4736 in Combination With Tremelimumab). Получени са добри терапевтични резултати при недребноклетъчен белодробен карцином, меланом и бъречноклетъчен карцином.⁸⁰ Не са отчетени терапевтични резултати при карцином на дебело черво и на панкреас, което подчертава различието в чувствителността на различните тумори към имунотерапия. Има данни, че за разлика от разделното, комбинираното приложение на моноклонални антитела срещу CTLA-4 и PD-1 може да се окаже по-ефективно.⁸¹ Допълнителни проучвания показват, че освен върху Т лимфоцити, PD-1-експресията върху туморни и стромални клетки се увеличава в от лимфокини, присъстващи в туморната среда, като по

този начин се подтискат вече активирани Т-лимфоцити.⁸² Изхождайки от това, може да се предположи, че интратуморно приложение на агенти, блокиращи PD-1/-L1/-L2-вещта, може да повиши ефективността на имунотерапията.

Противоракови терапевтични ваксини

Активната имунизация срещу ТАА включва няколко критични стъпки. Първоначално антигените трябва да бъдат захванати, обработени и представени на имунната система от дендритни клетки. Втората стъпка изисква наличие на подходящи активиращи и матурационни сигнали, позволяващи на дендритните клетки да се диференцират, да мигрират до дрениращите лимфни възли и да представят туморно-асоциираните антигени на наивни Т-лимфоцити. Третата стъпка включва пролиферация на Т-клетки до брой, достатъчен за разпознаване и елиминиране на туморните клетки. Тумор-асоциираните антигени могат схематично да се групират по следния начин: (1) такива, които се срещат при редица неоплазии: (i) антигени при карцином на тестис (BAGE, GAGE, MAGE, NY-ESO-1), (ii) антигени на диференциацията (CEA, gp100, Melan-A, PSA, tyrosinase), (iii) свърз-експресирани антигени (HER2, hTERT, p53, survivin); (2) уникални за определени тумори антигени (онкоген-асоциирани антигени като β -catenin-m, HSP70-2/m, KRAS); (3) такива, които се срещат при редица неоплазии, но мутирала, като гликани GM2 и MUC1.

Успешната имунизация е свързана и с използване на подходящи адюванти, необходими за засилването на антиген-специфичния отговор. Някои от използваните са: (i) цитокини/ендогенни имуномодулатори (GM-CSF, IL12), (ii) микроорганизми или

техни продукти (BCG, CpG, Detox, MPL, poly I:C), (iii) минерални соли (стипца), (iv) маслени емулсии или сърфактанти (AS02, MF59, *Montanide*[™] ISA-51, QS21), (v) агрегирани частици (AS04, poly lactide co-glycolide, virosomes), (vi) вирусни вектори (аденовируси, *vaccinia*, *fowlpox*).

За разлика от профилактичните ваксини, които се прилагат основно на здрави индивиди, терапевтичните противоракови ваксини се използват за лечение на пациенти с неопластични болести. Целта е да се елиминират раковите клетки чрез имунната система на самия болен.⁸³ Въпреки че предизвикателството за разработване на ефективна противоракова ваксина все още стои^{84, 85}, в момента се проучват в експериментални и клинични изпитвания различни подходи на ваксиниране. Базирайки се на техния формат и съдържание, можем да класифицираме ваксините в няколко основни категории: туморноклетъчни, дендритноклетъчни, белтъчни/пептидни и генетични (ДНК, РНК) ваксини.

Туморноклетъчни и дендритноклетъчни ваксини. *Автоложни туморноклетъчни ваксини.* Едни от първите разработени и клинично изпитани ваксини са тези, направени от автоложни туморни клетки.⁸⁶ Обикновено те са облечени и са комбинирани с имуногенен адювант (напр. BCG); инжектират се автоложно. Изпитвани са върху пациенти с белодробен,⁸⁷ дебелочревен,⁸⁸ бъбречноклетъчен карцином⁸⁹ и меланом⁹⁰. Едно от главните предимства на туморноклетъчните ваксини е възможността им да представят на имунната система целия спектър от собствени ТАА. В този смисъл имунотерапията с автоложен туморен материал е пример на персонализиран подход за лечение. Недостатък е ограниченият туморен материал, който може да се получи при ранно диагностицирани болести. Освен това ваксините трябва да се произвеждат в

специални чисти помещения при спазване на правилата за добра фармацевтична производствена практика – изискване, много често непостижимо за болничните заведения. Автоложните туморни клетки могат да бъдат модифицирани с цел да се повиши тяхната имуногенност, т.е. способността им да предизвикват имуноен отговор.

Доста интензивно са проучени ваксини, получени след трансдуциране на автоложни туморни клетки с гранулоцит-макрофаг колониостимулиращ фактор (GM-CSF) – т.н. *GVAX*.⁹¹⁻⁹⁵ Секретираният от *GVAX* растежен фактор GM-CSF рекрутира и улеснява матurationта на дендритни клетки, с което повишава ефективността на представяне на ТАА на Т-лимфоцитите. Комбинираното приложение на *GVAX* с *ipilimumab* (инхибиране на CTLA-4) води до отхвърляне на меланомни тумори в експериментални модели на мишки чрез промяна на съотношението Т-ефекторни срещу Т-регулаторни клетки.⁹⁶

Автоложни туморноклетъчни ваксини са получени и след генетична обработка за стабилна експресия на CD80 и CD86 и стабилна секреция на IL-2. Клинични проучвания за приложението им върху болни с бъбречноклетъчен карцином води до стабилизиране на болестта със средна преживяемост от 21.8 месеца.⁹⁷ Повишена антигуморна ефективност се наблюдава и след трансдуциране на туморни клетки с Flt3-лиганд (fms-like tyrosine kinase-3-ligand (Flt-3-L или STK-1-L). Flt3-лигандът е трансмембранен гликопротеин, който чрез стимулиране на образуване и пролиферация на дендритни и естествени клетки-убийци (NK-cells) притежава изразено протитуморно действие.⁹⁸ Комбинираното приложение на така обработените туморноклетъчни ваксини (*FVAX*) с *ipilimumab* води до отлични резултати при лечение на карцином на простата в експериментални модели.⁹⁹

В момента се провеждат няколко клинични проучвания с автоложни туморноклетъчни ваксини: (i) NCT00660101 (Trial of Autologous, Hapten-Modified Vaccine, OVAX, in Patients With Relapsed Stage III or IV Ovarian Cancer), (ii) NCT01309230 (Trial of Adjuvant FANG™ Vaccine for High Risk Stage III/IV Ovarian Cancer) и (iii) NCT01551745 (Salvage Ovarian FANG Vaccine + Bevacizumab).

Автоложната туморноклетъчна ваксина FANG™ експресира rhGMCSE, бифункционален RNAi-ефектор и bi-shRNAfurin. Фурин-бифункционалната-shRNA блокира производството на фурин чрез деградация на mRNA и подтискане на транслацията. Фуринът е пропротеин-конвертаза, чрез която се активират изоформи на TGFβ1 и 2, а нейното подтискане намалява активирането на имunosупресивния лимфокин TGFβ.

Алогенни туморноклетъчни ваксини. Обикновено се състоят от две или три вече култивирани туморни клетъчни линии. Предимството им е във възможност за стандартизация на препаратите и производство в големи количества, за сравнимост на получените резултати и в по-ниска цена. Използването на алогенни туморни клетки като ваксини се обосновава на две наблюдения. Първо, пациентските дендритни (не туморните клетки) стимулират имунен отговор¹⁰⁰, повечето туморни антигени от дадена хистологична характеристика са едни и същи¹⁰¹, а има и общи антигени, експресирани от всички неоплазии.¹⁰² Първите трансфектирани и секретирани GM-CSF-ваксини са клинично изпитани при карцином на панкреас след хирургично отстраняване.^{103, 104} Над десетгодишна преживяемост без болест се наблюдава при 3 от 14 имунизирани пациенти. При последвало фаза II клинично проучване върху 60 пациенти общата преживяемост е 26 срещу 21 месе-

ца при контролна група.¹⁰⁴ Подобни ваксини са изпитвани и при карцином на гърда¹⁰⁵ (регистрирани данни за имунен отговор) и простатен карцином¹⁰⁶ (увеличаване на времето до прогресия).

Дендритноклетъчни ваксини.

Дендритните клетки са единствените професионални АПК, които могат ефективно да стимулират наивни Т-лимфоцити. Идеята за тяхното използване като ваксини за имунотерапия се заражда преди повече от 20 години след успешни опити те да бъдат култивирани *ex vivo*.^{107, 108} Получените автоложни дендритни клетки могат да се натоварват с ТАА и след това да се приложат на пациенти, за да се индуцира тумор-антиген специфичен имунен отговор.¹⁰⁹ При 5 от 10 пациенти с карцином на гърда или ОК се откриват антиген-специфични Т-лимфоцити след имунизация с дендритни клетки, натоварени с пептиди от HER2/neu или от MUC-1.¹¹⁰ Имунизациите с дендритни клетки се приемат добре, без странични явления са и водят до стабилизиране на болестта до 45 седмици при пациенти с ОК.¹¹¹ Одобрена за клинично приложение е дендритноклетъчна ваксина за лечение на простатен карцином *Sipuleucel-T (Provenge™)*.¹¹²

Натоварването на дендритни клетки с ТАА може да стане и чрез сливане (фузия) на автоложни дендритни клетки с автоложни или алогенни туморни клетки (фузирани ДК/ТК).¹¹³ Този метод позволява на дендритната клетка да експресира целия репертоар от ТАА и антигенни пептиди едновременно върху клас I и клас II тъканно-съвместими молекули (ТСМ). По този начин тя стимулира както CD4+, така и CD8+ Т-лимфоцити. Комбинираното приложение на фузирани ДК/ТК с рекомбинантен IL-12 води до тумор-специфичен Т-клетъчен и частичен клиничен отговор при 3 от 12 пациента с малигнени мозъчни тумори.¹¹⁴ Фузирани ДК/овариални ТК водят *in vitro* до

ИМУНОЛОГИЯ И ИМУНОТЕРАПИЯ НА ОВАРИАЛЕН КАРЦИНОМ

Таблица 1. Характеристики на протеини на топлинния шок.

HSP (kDa)	Локализация	Основни функции
26-28	цитоплазма и ядро	стабилизация на микрофиламенти и цитокин-индуцирана сигнализация
60	митохондрии	белтъчно асамблиране (оформяне на третична структура)
70-74	цитоплазма, ядро, ендоплазматичен ретикулум и митохондрии	белтъчно нагъване и транслокация
90	цитоплазма, ядро, ендоплазматичен ретикулум	белтъчна транслокация и рецепторна регулация
100-104	цитоплазма	белтъчно нагъване

поява на тумор-специфични цитотоксични Т-лимфоцити.¹¹⁵ В момента се провеждат няколко клинични проучвания с дендритноклетъчни ваксини: (i) NCT01522820 (Vaccine Therapy With or Without Sirolimus in Treating Patients With NY-ESO-1 Expressing Solid Tumors), (ii) NCT01536054 (Sirolimus and Vaccine Therapy in Treating Patients With Stage II-IV Ovarian Epithelial, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cavity Cancer) и (iii) NCT01334047 (Trial of Vaccine Therapy in Recurrent Platinum Sensitive Ovarian Cancer Patients).

Белтъчни и пептидни противоракови ваксини. Имунотерапия може да се осъществи и чрез използване на пречистени или рекомбинантно получени ТАА (протеини) или пептиди, добити от тях.¹¹⁶ Тъй като антигенните пептиди трябва да се представят от дендритни клетки в асоциация с ТСМ, аминокиселинната им последователност трябва да е комплементарна с тази на хидрофобния джоб на ТСМ. Това налага изработването на пептидни ваксини към по-широко разпространени HLA-специфичности, например HLA A2. Белтъчните и пептидните ваксини са слабо имуногенни, поради което се прилагат с подходящи адюванти. Както белтъчни, така и пептидни ваксини се из-

ползват за *in vitro* натоварване на дендритноклетъчни ваксини с ТАА.¹⁰⁹ Изпитвани са в клинични проучвания за имунотерапия на ОК.^{4, 117} Завършено е клинично проучване NCT01639885 (Chemo-immunotherapy (Gemcitabine, Interferon-alpha 2b and p53 SLP) in Patients With Platinum-resistant Ovarian Cancer, CHIP), но все още няма публикувани резултати. В момента се провежда клиничното проучване NCT01580696 (Phase I/IIa Trial of Folate Binding Protein Vaccine in Ovarian Cancer).

Форма на белтъчни и пептидни ваксини са протеините на топлинния шок (heat shock proteins, HSP). Те се индуцират в клетката от висока температура и/или стрес, като най-известната група е свързана с посттранслационно нагъване на новосинтезирани протеини¹¹⁸ (Табл. 1).

Установено е, че комплексите пептид-HSP, изолирани от туморни клетки, са мощни стимулатори на противотуморен имуноен отговор.^{119, 120} Интернализират се сравнително бързо чрез рецептор-обусловена ендоцитоза от АПК¹²¹ и освобождават свързания върху тях туморно-антигенен пептид.¹²² Взаимодействието на HSP с АПК води до имуногенно представяне на ТАА-пептиди и до активиране на адаптивен имуни-

тет и стимулиране едновременно на CD4+ и CD8+ Т-лимфоцити. Първите клинични проучвания с използването на HSP като противоракови ваксини започват през 1995 г. (HSPPC-96; Oncophage; Antigenics Inc., Lexington, MA, USA). Получените резултати показват развитието на силен Т-клетъчен отговор към туморни антигени след интра-дермално или подкожно инжектиране на HSP, получени от автоложни туморни клетки, без наблюдавани токсични явления и странични реакции.¹²³ В проведено пилотно проучване върху пациентки с ОК в стадий III и IV след имунизация с gp96(HSP)-пептиден комплекс се открива повишаване на нивото на IFN γ -произвеждащи клетки и увеличена активност на NK клетки.¹²⁴

Генни ваксини. Имунизацията може да се проведе и с нуклеотидни последователности, кодиращи ТАА или съответни антигенни пептиди. За целта нуклеотидните последователности трябва да са включени в експресионни касети (вектори), в които тези последователности се предшества от съответен промотор (най-често този на цитомегаловирус) и завършват с полиаденилиращ сигнал. Почти всеки вектор за пренос на гени може да бъде използван за имунизация, но най-често използвани са вирусни и плазмидни вектори.¹²⁵ Възможно е преносът на гени да се осъществи и чрез бактерии (интра- и екстрацелуларни), гола рибонуклеинова киселина (РНК) и др. След приложение генните ваксини трансфектират соматични (кератиноцити, миоцити) или дендритни клетки, инфилтриращи кожа и мускулатура. Експресираните ТАА се представят от АПК на Т-лимфоцитите и се стимулира имунен отговор.¹²⁶ Основно предимство на генните ваксини е възможността в експресионната касета да се включват последователности за няколко ТАА, както и такива, кодиращи костимулиращи молекули или лимфокини, увеличаващи имуноген-

ността на ваксината.¹²⁷ В момента се провежда клинично проучване за приложение на генна ваксина при ОК – NCT01322802 (Vaccine Therapy in Treating Patients With Stage III-IV or Recurrent Ovarian Cancer).

Друга форма на генна имунизация цели увеличаване на имуногенността на туморната тъкан чрез пренос на гени, които кодират цитокини, тъканно-съвместими молекули, костимулиращи молекули и др. Това може да бъде осъществено *ex vivo* чрез обработка на резецирана туморна тъкан, която след това се връща в пациента, или *in vivo* – чрез прилагане на вектора директно в пациента.

Заклучение

Въпреки многото подходи, все още липсват стандартизирани методи за имунотерапия на ОК и тя се провежда само в рамките на клинични проучвания. При диагностициране на болестта туморните клетки вече са преодоляли имунологичния контрол.²² Независимо от новопоявяващите се туморни антигени, генетичната нестабилност на неопластичните клетки моделира стимулирането на имунен отговор и той е непродуктивен поради наличие на имуносупресивни механизми, като инфилтрация с Т-регулаторни клетки, фактори в туморната микросреда и др. Успешната имунотерапия е свързана с едновременно премахване на множество „спирачки“. За съжаление, повечето клинични проучвания в момента изучават само единични параметри на имунотерапията, а не съвкупността от подходи за генериране на ефективна имунна защита. Необходимо е да се приложат комбинирани имунологични модалности, за да се намери решение на проблема.

Пред имунотерапията съществуват и други предизвикателства. При определени обстоятелства хирургичната интервенция и химиотерапията са имуносупресивни^{128,1}

²⁹, което е проблем за последващата ги имунотерапия. Клинични проучвания показват, че пациенти, преминали по-лек курс химиотерапия, отговарят по-добре на имунотерапия¹³⁰; ето защо имунизацията на пациенти с по-малък туморен товар може да доведе до по-добър отговор¹³¹, което подчертава важността на подбор на подходящи за имунотерапия пациенти. Освен това кинетиката на отговора след имунотерапия е коренно различен от този при химиотерапия.¹³² Вероятна причина за това е времето, необходимо за развитие на имунен отговор след първична имунизация, и времето за последваща реимунизация срещу туморни антигени от разпадащи се клетки. По този начин имунологично обусловеното антитуморно действие може да доведе до подобрена обща преживяемост, независимо от липсата на данни за намален туморен обем.¹³³ Тези резултати показват, че традиционните критерии за терапевтичен отговор може да не са адекватни при оценка на отговора към имунотерапия. Ето защо още през 2009 г. се разработиха ръководства за имунотерапия (*Guidelines for the Evaluation of Immune Therapy Activity in Solid Tumors: Immune-Related Response Criteria (IRRC)*).¹³⁴

Необходимо е да се предприемат редица важни стъпки, за да може имунотерапията да навлезе като стандартизирано лечение при солидни тумори, включително и при ОК. Първо, трябва да има по-леки регулаторни режими от лекарствените агенции, за да могат да се комбинират различни, макар и все още недоказали се, модалности с надеждата да се намери подходяща имунотерапевтична комбинация. Второ, с цел ранно започване на имунотерапия трябва да се фокусира вниманието върху откриване на серумни маркери за ранна диагностика и прогноза¹³⁵, а тъканната протеомика може да ни подпомогне в намиране на нови мишени за имунна атака. Необходими са

финансови средства както за фундаментална научна работа, така и за провеждане на клинични проучвания от академични звена, а не само от големи фармацевтични компании, за да може имунотерапията да навлезе в рутинната лечебна практика.

Благодарност: към Жана Илиева Минчева, биолог в Направление получаване и подготовка на стволови хемопоеитични клетки към СБАЛХЗ, за направените препоръки и оказаната помощ при редактирането на този текст.

ЛИТЕРАТУРА

1. Vakkila J, Lotze MT. Inflammation and necrosis promote tumour growth. *Nat Rev Immunol* 2004; 4: 641-648
2. Greten FR, Eckmann L, Greten TF, Park, et al. IKKbeta links inflammation and tumorigenesis in a mouse model of colitis-associated cancer. *Cell* 2004; 118: 285-296
3. Rakoff-Nahoum S, Paglino J, Eslami-Varzaneh F, et al. Recognition of commensal microflora by toll-like receptors is required for intestinal homeostasis. *Cell* 2004; 118: 229-241
4. Disis ML, Schiffman K. Cancer vaccines targeting the HER2/neu oncogenic protein. *Semin Oncol* 2001; 28: 12-20
5. Shih Ie M, Kurman RJ. Ovarian tumorigenesis: a proposed model based on morphological and molecular genetic analysis. *Am J Pathol* 2004; 164: 1511-1518
6. 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
7. Santomaso BD, et al. A T-cell receptor associated with naturally occurring human tumor immunity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104: 19073-19078
8. Counter CM, et al. Telomerase activity in human ovarian carcinoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 2900-2904
9. 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
10. Andersen MH, thor SP. Survivin – a universal tumor antigen. *Histol Histopathol* 2002; 17: 669-675

11. 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
12. Koebel CM, Vermi W, Swann JB, et al. Adaptive immunity maintains occult cancer in an equilibrium state. *Nature* 2007; 450: 903-907
13. Zhang L, et al. Intratumoral T-cells, recurrence, and survival in epithelial ovarian cancer. *N Engl J Med* 2003; 348: 203-213
14. 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
15. 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
16. 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
17. 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
18. 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
19. 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
20. Peoples GE, et al. T-cell recognition of ovarian cancer. *Surgery* 1993; 114: 227-234
21. 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
22. Kobie JJ, Wu RS, Kurt RA, et al. Transforming growth factor beta inhibits the antigen-presenting functions and anti-tumor activity of dendritic cell vaccines. *Cancer Res* 2003; 63: 1860-1864
23. Scarlett UK, Cubillos-Ruiz JR, Nesbeth YC, et al. In situ Stimulation of CD40 and Toll-like Receptor 3 Transforms Ovarian Cancer-Infiltrating Dendritic Cells from Immunosuppressive to Immunostimulatory Cells. *Cancer Res* 2009; 69: 7329-7337
24. Scarlett UK, Rutkowski MR, Rauwerdink AM, et al. Ovarian cancer progression is controlled by phenotypic changes in dendritic cells. *J Exp Med* 2012; 209: 495-506
25. Huarte E, Cubillos-Ruiz JR, Nesbeth YC, et al. Depletion of dendritic cells delays ovarian cancer progression by boosting antitumor immunity. *Cancer Res* 2008; 68: 7684-7691
26. Scarlett UK, Cubillos-Ruiz JR, Nesbeth YC, et al. In situ Stimulation of CD40 and Toll-like Receptor 3 Transforms Ovarian Cancer-Infiltrating Dendritic Cells from Immunosuppressive to Immunostimulatory Cells. *Cancer Res* 2009; 69: 7329-7337
27. Cubillos-Ruiz JR, Engle X, Scarlett UK, et al. Polyethylenimine-based siRNA nanocomplexes reprogram tumor-associated dendritic cells via TLR5 to elicit therapeutic antitumor immunity. *J Clin Invest* 2009; 119: 2231-2244
28. Cubillos-Ruiz JR, Martinez D, Scarlett UK, et al. CD277 is a Negative Co-stimulatory Molecule Universally Expressed by Ovarian Cancer Microenvironmental Cells. *Oncotarget* 2010; 1: 329-328
29. Conejo-Garcia JR, Benencia F, Courreges MC, et al. Tumor-infiltrating dendritic cell precursors recruited by a beta-defensin contribute to vasculogenesis under the influence of Vegf-A. *Nat Med* 2004; 10: 950-958
30. Feldman A, Restifo N, Alexander H, et al. Antiangiogenic gene therapy of cancer utilizing a recombinant adenovirus to elevate systemic endostatin levels in mice. *Cancer Res* 2000; 60: 1503-1506
31. S. Wei, I. Kryczek, L. Zou, et al. Plasmacytoid dendritic cells induce CD8+ regulatory T cells in human ovarian carcinoma. *Cancer Research* 2005; 65: 5020-5026
32. Klimp AH, H Hollema, C Kempinga, et al. Expression of cyclooxygenase-2 and inducible nitric oxide synthase in human ovarian tumors and tumor-associated macrophages. *Cancer Research* 2001; 61: 7305-7309
33. Nicodemus CF, Smith LM, Schultes BC. Role of monoclonal antibodies in tumorspecific immunity. *Expert Opin Biol Ther* 2007; 7: 331-343

34. Weiner LM, Surana R, Wang S. Monoclonal antibodies: versatile platforms for cancer immunotherapy. *Nat Rev Immunol* 2010; 10: 317-327
35. Burges A, Wimberger P, Kumper C, et al. Effective relief of malignant ascites in patients with advanced ovarian cancer by a trifunctional anti-EpCAM x anti-CD3 antibody: a phase I/II study. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 3899-3905
36. Heiss MM, Murawa P, Koralewski P, et al. The trifunctional antibody catumaxomab for the treatment of malignant ascites due to epithelial cancer: results of a prospective randomized phase II/III trial. *Int J Cancer* 2010; 127: 2209-2221
37. Spizzo G, Went P, Dirnhofner S, et al. High Ep-CAM expression is associated with poor prognosis in node-positive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2004; 86: 207-213
38. Spizzo G, Went P, Dirnhofner S, et al. Overexpression of epithelial cell adhesion molecule (Ep-CAM) is an independent prognostic marker for reduced survival of patients with epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2006; 103: 483-488
39. Went P, Vasei M, Bubendorf L, et al. Frequent high-level expression of the immunotherapeutic target Ep-CAM in colon, stomach, prostate and lung cancers. *Br J Cancer* 2006; 94: 128-135
40. Heinzelmann-Schwarz VA, Gardiner-Garden M, Henshall SM, et al. Overexpression of the cell adhesion molecules DDR1, claudin 3, and Ep-CAM in metaplastic ovarian epithelium and ovarian cancer. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 4427-4436
41. Diaz-Arias AA, Loy TS, Bickel JT, et al. Utility of BER-EP4 in the diagnosis of adenocarcinoma in effusions: an immunocytochemical study of 232 cases. *Diagn Cytopathol* 1993; 9: 516-521
42. Seimetz D, Lindhofer H, Bokemeyer C. Development and approval of the trifunctional antibody catumaxomab (anti-EpCAM x anti-CD3) as a targeted cancer immunotherapy. *Cancer Treat Rev* 2010; 36: 458-467
43. Jerne NK. Clonal selection in a lymphocyte network. *Soc Gen Physiol Ser* 1974; 29: 39-48
44. Sabbatini P, Dupont J, Aghajanian C, et al. Phase I study of abagovomab in patients with epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 5503-5510
45. Pfisterer J, du Bois A, Sehouli J, et al. The anti-idiotypic antibody abagovomab in patients with recurrent ovarian cancer. A phase I trial of the AGO-OVAR. *Ann Oncol* 2006; 17: 1568-1577
46. Reinartz S, Kohler S, Schlebusch H, et al. Vaccination of patients with advanced ovarian carcinoma with the anti-idiotypic ACA125: immunological response and survival (phase Ib/II). *Clin Cancer Res* 2004; 10: 1580-1587
47. Sabbatini P, Harter P, Scambia G, et al. Abagovomab as maintenance therapy in patients with epithelial ovarian cancer: a Phase III trial of the AGO OVAR, COGI, GINECO, and GEICO—The MIMOSA Study. *J Clin Oncol* 2013; 31: 1554-1561
48. Mobus VJ, Baum RP, Bolle M, et al. Immune responses to murine monoclonal antibody-B43.13 correlate with prolonged survival of women with recurrent ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189: 28-36
49. Noujaim AA, Schultes BC, Baum RP, et al. Induction of CA125-specific B and T cell responses in patients injected with MAb-B43.13—evidence for antibody-mediated antigen-processing and presentation of CA125 in vivo. *Cancer Biother Radiopharm* 2001; 16: 187-220
50. Gordon AN, Schultes BC, Gallion H, et al. CA125- and tumor-specific T-cell responses correlate with prolonged survival in oregovomab-treated recurrent ovarian cancer patients. *Gynecol Oncol* 2004; 94: 340-351
51. Ehlen TG, Hoskins PJ, Miller D, et al. A pilot phase 2 study of oregovomab murine monoclonal antibody to CA125 as an immunotherapeutic agent for recurrent ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2005; 15: 1023-1034
52. Berek J, Taylor P, McGuire W, et al. Oregovomab maintenance monoimmunotherapy does not improve outcomes in advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 418-425
53. Rayner AA, EA Grimm, and MT Lotze. Lymphokine-activated killer (LAK) cells. Analysis of factors relevant to the immunotherapy of human Cancer. *Cancer* 1985; 55: 1327-1333
54. Khayat D, M Weil, C Soubrane, C Jacquillat. LAK cells and Cancer immunotherapy. *Bulletin du Cancer* 1988; 75 :3-7
55. Schmidt-Wolf IG, Negrin RS, Kiem HP, et al. Use of a SCID mouse/human lymphoma model to evaluate cytokine-induced killer cells with potent antitumor cell activity. *J Exp Med* 1991; 174: 139-149
56. Wang FS1, Liu MX, Zhang B, et al. Antitumor activities of human autologous cytokine-induced killer (CIK) cells against hepatocellular carcinoma cells in vitro and in vivo. *World J Gastroenterol* 2002; 8: 464-468

57. Hontscha C1, Borck Y, Zhou H, et al. Clinical trials on CIK cells: first report of the international registry on CIK cells (IRCC). *J Cancer Res Clin Oncol* 2011; 137: 305-310
58. Wang YF1, Kunda PE, Lin JW, et al. Cytokine-induced killer cells co-cultured with complete tumor antigen-loaded dendritic cells, have enhanced selective cytotoxicity on carboplatin-resistant retinoblastoma cells. *Oncol Rep* 2013; 29: 1841-1850
59. Yuanying Y1, Lizhi N, Feng M, et al. Therapeutic outcomes of combining cryotherapy, chemotherapy and DC-CIK immunotherapy in the treatment of metastatic non-small cell lung cancer. *Cryobiology* 2013; 67: 235-240
60. Ren J1, Di L, Song G, et al. Selections of appropriate regimen of high-dose chemotherapy combined with adoptive cellular therapy with dendritic and cytokine-induced killer cells improved progression-free and overall survival in patients with metastatic breast cancer: reargument of such contentious therapeutic preferences. *Clin Transl Oncol* 2013; 15: 780-788
61. Freedman RS1, Tomasovic B, Templin S, et al. Large-scale expansion in interleukin-2 of tumor-infiltrating lymphocytes from patients with ovarian carcinoma for adoptive immunotherapy. *J Immunol Methods* 1994; 167: 145-160
62. Dudley ME1, Yang JC, Sherry R, et al. Adoptive cell therapy for patients with metastatic melanoma: evaluation of intensive myeloablative chemoradiation preparative regimens. *J Clin Oncol* 2008; 26: 5233-5239
63. Bridgeman JS, Hawkins RE, Bagley S, et al. The optimal antigen response of chimeric antigen receptors harbouring the CD3zeta transmembrane domain is dependent upon incorporation of the receptor into the endogenous TCR/CD3 complex. *Journal of Immunology* 2010; 184: 6938-6949
64. Li K1, Mandai M, Hamanishi J, et al. Clinical significance of the NKG2D ligands, MICA/B and ULBP2 in ovarian cancer: high expression of ULBP2 is an indicator of poor prognosis. *Cancer Immunol Immunother* 2009; 58: 641-652
65. Spear P1, Barber A, Sentman CL. Collaboration of chimeric antigen receptor (CAR)-expressing T cells and host T cells for optimal elimination of established ovarian tumors. *Oncoimmunology* 2013; 2: e23564
66. Takahashi T, Kuniyasu Y, Toda M, et al. Immunologic self-tolerance maintained by CD25+CD4+ naturally anergic and suppressive T cells: induction of autoimmune disease by breaking their anergic/suppressive state. *Int Immunol* 1998; 10: 1969-1980
67. Curotto de Lafaille MA, Lafaille JJ. Natural and adaptive foxp3+ regulatory T cells: more of the same or a division of labor? *Immunity* 2009; 30: 626-635
68. Dannull J, Su Z, Rizzieri D, et al. Enhancement of vaccine-mediated anti tumor immunity in cancer patients after depletion of regulatory T cells. *J Clin Invest* 2005; 115: 3623-3633
69. Mahnke K, Schonfeld K, Fondel S, et al. Depletion of CD4+CD25+ human regulatory T cells in vivo: kinetics of Treg depletion and alterations in immune functions in vivo and in vitro. *Int J Cancer* 2007; 120: 2723-2733
70. Lutsiak ME, Semnani RT, De Pascalis R, et al. Inhibition of CD4(+)25+ T regulatory cell function implicated in enhanced immune response by low-dose cyclophosphamide. *Blood* 2005; 105: 2862-2868
71. Le DT, Jaffee EM. Regulatory T-cell modulation using cyclophosphamide in vaccine approaches: a current perspective. *Cancer Res* 2012; 72: 3439-3444
72. Meyer C1, Sevko A, Ramacher M, et al. Chronic inflammation promotes myeloid-derived suppressor cell activation blocking antitumor immunity in transgenic mouse melanoma model. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108: 17111-17116
73. Sansom DM. CD28, CTLA-4 and their ligands: who does what and to whom? *Immunology* 2000; 101: 169-177
74. Mocellin S1, Nitti D. CTLA-4 blockade and the renaissance of cancer immunotherapy. *Biochim Biophys Acta* 2013; 1836:187-196
75. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010; 363: 711-723
76. Committee for Medicinal Products for Human Use. 19 May 201; EMA/CHMP/557664/2011
77. Hodi FS, Butler M, Oble DA, et al. Immunologic and clinical effects of antibody blockade of cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 in previously vaccinated cancer patients. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105: 3005-3010
78. Yuan YZ, Blank C, Gajewski TF. Negative regulation of T-cell function by PD-1. *Critical Reviews in Immunology* 2004; 24: 229-237
79. Hirano F, Kaneko K, Tamura H, et al. Blockade of B7-H1 and PD-1 by monoclonal antibodies potentiates cancer therapeutic immunity. *Cancer Research* 2005; 65: 1089-1096
80. Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N En J Med* 2012; 366: 2443-2454

81. Wolchok JD, Kluger H, Callahan MK, et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. *N En J Med* 2013; 369: 122-133
82. Rozali EN, Hato SV, Robinson BW, et al. Programmed death ligand 2 in cancer-induced immune suppression. *Clin Dev Immunol* 2012; 2012: 656340
83. Lollini PL, Cavallo F, Nanni P, Forni G. Vaccines for tumour prevention. *Nat Rev Cancer* 2006; 6: 204-216
84. Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ. Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. *Science* 2011; 331: 1565-1570
85. Zhou G, Levitsky H. Towards curative cancer immunotherapy: overcoming posttherapy tumor escape. *Clin Dev Immunol* 2012; 2012: 1241-1287
86. Hanna MG, Jr., Peters LC. Specific immunotherapy of established visceral micrometastases by BCG-tumor cell vaccine alone or as an adjunct to surgery. *Cancer* 1978; 42: 2613-2625
87. Ruttinger D, van den Engel NK, Winter H, et al. Adjuvant therapeutic vaccination in patients with non-small cell lung cancer made lymphopenic and reconstituted with autologous PBMC: first clinical experience and evidence of an immune response. *J Translational Medicine* 2007; 5: 43
88. de Weger VA1, Turksma AW, Voorham QJ, et al. Clinical effects of adjuvant active specific immunotherapy differ between patients with microsatellite-stable and microsatellite-unstable colon cancer. *Clin Cancer Res* 2012; 18: 882-889
89. Fishman M, Hunter TB, Soliman H, et al. Phase II trial of B7-1 (CD-86) transduced, cultured autologous tumor cell vaccine plus subcutaneous interleukin-2 for treatment of stage IV renal cell carcinoma. *J Immunother* 2008; 31: 72-80
90. Méndez R, Ruiz-Cabello F, Rodríguez T et al. Identification of different tumor escape mechanisms in several metastases from a melanoma patient undergoing immunotherapy. *Cancer Immunol Immunother* 2007; 56: 88-94
91. Dranoff G. GM-CSF-based cancer vaccines. *Immunological Reviews* 2002; 188: 147-154
92. Armstrong CA, Botella R, Galloway TH, et al. Antitumor effects of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor production by melanoma cells. *Cancer Research* 1996; 56: 2191-2198
93. Sampson JH, Archer GE, Ashley DM, et al. Subcutaneous vaccination with irradiated, cytokine-producing tumor cells stimulates CD8+ cell-mediated immunity against tumors located in the "immunologically privileged" central nervous system. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 10399-10404
94. Levitsky HI, Montgomery J, Ahmadzadeh M, et al. Immunization with granulocyte-macrophage colony-stimulating factor-transduced, but not B7-1-transduced, lymphoma cells primes idiotype-specific T cells and generates potent systemic antitumor immunity. *Journal of Immunology* 1996; 156: 3858-3865
95. Soiffer R, Lynch T, Mihm M, Jung K et al. Vaccination with irradiated autologous melanoma cells engineered to secrete human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor generates potent antitumor immunity in patients with metastatic melanoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95 :13141-13146
96. Quezada SA, Peggs KS, Curran MA, Allison JP. CTLA4 blockade and GM-CSF combination immunotherapy alters the intratumor balance of effector and regulatory T cells. *J Clin Invest* 2006; 116: 1935-1945
97. Fishman M, Hunter TB, Soliman H, et al. Phase II trial of B7-1 (CD-86) transduced, cultured autologous tumor cell vaccine plus subcutaneous interleukin-2 for treatment of stage IV renal cell carcinoma. *J Immunother* 2008; 31: 72-80
98. Lyman SD. Biologic effects and potential clinical applications of Flt3 ligand. *Curr Opin Hematol* 1998; 5: 192-196
99. Curran MA, Allison JP. Tumor vaccines expressing flt3 ligand synergize with ctla-4 blockade to reject preimplanted tumors. *Cancer Res* 2009; 69: 7747-7755
100. Huang A, Golumbek P, Ahmadzadeh M, Jaffee E, et al. Role of bone marrow-derived cells in presenting MHD class I-restricted tumor antigens. *Science* 1994; 264: 961-965
101. van der Bruggen P, Zhang Y, Chau P, et al. Tumor-specific shared antigenic peptides recognized by human t cells. *Immunol Rev* 2002; 188: 51-64
102. Nadler L, Schultze J. From genomics to cancer vaccines: Patient-tailored or universal vaccines? *Curr Opin Mol Ther* 2002; 4: 572-576
103. Jaffee E, Hruban R, Biedrzycki B, et al. Novel allogeneic granulocyte-macrophage colony-stimulating factor-secreting tumor vaccine for pancreatic cancer: A phase I trial of safety and immune activation. *J Clin Oncol* 2001; 19: 145-156
104. Laheru D, Yeo C, Biedrzycki B, Solt S, et al. A safety and efficacy trial of lethally irradiated allogeneic pancreatic tumor cells transfected with the GM-CSF gene in combination with adjuvant chemoradiotherapy for the treatment of adenocarcinoma of the pancreas. *Proc Amer Soc Clin Oncol* 2007; 25 (18S): 3010

105. Emens L, Asquith J, Leatherman, et al. Timed sequential treatment with cyclophosphamide, doxorubicin, and an allogeneic granulocyte-macrophage colony-stimulating factor-secreting breast tumor vaccine: A chemotherapy dose-ranging factorial study of safety and immune activation. *J Clin Oncol* 2009; 27: 5911-5918
106. Urba W, Nemunaitis J, Marshall F, et al. Treatment of biochemical recurrence of prostate cancer with granulocyte-macrophage colony-stimulating factor secreting allogeneic, cellular immunotherapy. *J Urol* 2008; 180: 2011-2017
107. Inaba K, Inaba M, Romani N, et al. Generation of large numbers of dendritic cells from mouse bone marrow cultures supplemented with granulocyte/macrophage colony-stimulating factor. *J Exp Med* 1992; 176: 1693-1702
108. Banchereau J, Palucka AK, Dhodapkar M, et al. Immune and clinical responses in patients with metastatic melanoma to CD34(+) progenitor-derived dendritic cell vaccine. *Cancer Research* 2001; 61: 6451-6458
109. Rosenblatt J, Vasir B, Uhl L, et al. Vaccination with dendritic cell/tumor fusion cells results in cellular and humoral antitumor immune responses in patients with multiple myeloma. *Blood* 2011; 117: 393-402
110. Brossart P, Wirths S, Stuhler G, et al. Induction of cytotoxic T-lymphocyte responses in vivo after vaccinations with peptide-pulsed dendritic cells. *Blood* 2000; 96: 3102-3108
111. Hernando JJ, Park TW, Kübler K, et al. Vaccination with autologous tumour antigen-pulsed dendritic cells in advanced gynaecological malignancies: clinical and immunological evaluation of a phase I trial. *Cancer Immunol Immunother* 2002; 51: 45-52
112. Longo DL. New therapies for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2010; 363: 479-481
113. Gong J, Chen D, Kashiwaba M, Kufe D. Induction of antitumor activity by immunization with fusions of dendritic and carcinoma cells. *Nat Med* 1997; 3: 558-561
114. Kikuchi T, Akasaki Y, Abe T, et al. Vaccination of glioma patients with fusions of dendritic and glioma cells and recombinant human interleukin 12. *J Immunother* 2004; 27: 452-459
115. Gong J, Nikrui N, Chen D, et al. Fusions of human ovarian carcinoma cells with autologous or allogeneic dendritic cells induce antitumor immunity. *J Immunol* 2000; 165: 1705-1711
116. Spinosa JP1, Kanduc D. Ovarian cancer: designing effective vaccines and specific diagnostic tools. *Immunotherapy* 2014; 6: 35-41
117. Tsuji T, Sabbatini P, Jungbluth AA, et al. Effect of Montanide and poly-ICLC adjuvant on human self/tumor antigen-specific CD4+ T cells in phase I overlapping long peptide vaccine trial. *Cancer Immunol Res* 2013; 1: 340-350
118. Schlesinger, MJ. Heat shock proteins. *J Biological Chemistry* 1990; 265: 12111-12114
119. Testori A, Richards J, Whitman E, et al. Phase III comparison of vitespen, an autologous tumor-derived heat shock protein gp96 peptide complex vaccine, with physician's choice of treatment for stage IV melanoma: the C-100-21 Study Group. *J Clin Oncol* 2008; 26: 955-962
120. Wood C, Srivastava P, Bukowski R, et al. An adjuvant autologous therapeutic vaccine (HSPPC-96; vitespen) versus observation alone for patients at high risk of recurrence after nephrectomy for renal cell carcinoma: a multicentre, open-label, randomised phase III trial. *Lancet* 2008; 372: 145-154
121. Srivastava P. Interaction of heat shock proteins with peptides and antigen presenting cells: chaperoning of the innate and adaptive immune responses. *Annu Rev Immunol* 2002; 20: 395-425
122. Berwin B, Nicchitta CV. To find the road traveled to tumor immunity: the trafficking itineraries of molecular chaperones in antigen-presenting cells. *Traffic* 2001; 2: 690-697
123. Janetzki S, Palla D, Rosenhauer V, et al. Immunization of cancer patients with autologous cancer-derived heat shock protein gp96 preparations: a pilot study. *Int J Cancer* 2000; 88: 232-238.
124. Mincheff M, Tchakarov S, Zoubak S, et al. Naked DNA and adenoviral immunizations for immunotherapy of prostate cancer: a phase I/II clinical trial. *Eur Urol* 2000; 38: 208-217
125. Li Z, Nash JD, Qiao Y, et al. An autologous tumor-derived heat shock protein vaccine for high risk ovarian cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol J Clin Oncol* 2005; 23: 9592
126. Aurisicchio L1, Ciliberto G. Genetic cancer vaccines: current status and perspectives. *Expert Opin Biol Ther* 2012; 12 (8): 1043-1058
127. Gulley JL1, Madan RA, Tsang KY, et al. Immune impact induced by PROSTVAC (PSA-TRICOM), a therapeutic vaccine for prostate cancer. *Cancer Immunol Res* 2014; 2 (2): 133-141
128. Hensler T, Hecker H, Heeg K, et al. Distinct mechanisms of immunosuppression as a consequence of major surgery. *Infect Immun* 1997; 65: 2283-2291

ИМУНОЛОГИЯ И ИМУНОТЕРАПИЯ НА ОВАРИАЛЕН КАРЦИНОМ

129. Brune IB, Wilke W, Hensler T, et al. Downregulation of T helper type 1 immune response and altered pro-inflammatory and anti-inflammatory T cell cytokine balance following conventional but not laparoscopic surgery. *Am J Surg* 1999; 177: 55-60
130. von Mehren M1, Arlen P, Gulley J, et al. The influence of granulocyte macrophage colony-stimulating factor and prior chemotherapy on the immunological response to a vaccine (ALVAC-CEA B7.1) in patients with metastatic carcinoma. *Clin Cancer Res* 2001; 7 (5): 1181-1191
131. Gulley JL1, Madan RA, Schlom J. Impact of tumour volume on the potential efficacy of therapeutic vaccines. *Curr Oncol* 2011; 18: e150-157
132. Stein WD, Gulley JL, Schlom J, et al. Tumor regression and growth rates determined in five intramural NCI prostate cancer trials: the growth rate constant as an indicator of therapeutic efficacy. *Clinical Cancer Research* 2011; 17: 907-917
133. Madan RA, Gulley JL, Fojo T, Dahut WL. Therapeutic cancer vaccines in prostate cancer: the paradox of improved survival without changes in time to progression. *The Oncologist* 2010; 15: 969-975
134. Wolchok JD1, Hoos A, O'Day S, et al. Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 7412-7420
135. Chen Y1, Lim BK, Hashim OH. Different altered stage correlative expression of high abundance acute-phase proteins in sera of patients with epithelial ovarian carcinoma. *J Hematol Oncol* 2009; 272: 37

**ВЪЗМОЖНОСТИ И ГРАНИЦИ НА
ТРАНСВАГИНАЛНИЯ УЛТРАЗВУК
ПРИ ОБАРИАЛНИ ТУМОРИ**

доц. д-р Румен Димитров, дм

Втора гинекологична клиника, СБАЛАГ *Майчин дом* – София

ВЪЗМОЖНОСТИ И ГРАНИЦИ НА ТРАНСВАГИНАЛНИЯ УЛТРАЗВУК ПРИ ОВАРИАЛНИ ТУМОРИ

доц. д-р Румен Димитров, дм

Втора гинекологична клиника, СБАЛАГ Майчин дом – София

ОБЗОР

Статията представя диагностичните възможности на трансвагиналната ехография при овариални тумори. Разглеждат се най-честите обекти за сонографска визуализация на яйчниците. Подробно се анализират критериите за разграничаване на малигнени и бенигнени овариални тумори. Дискутират се съвременните точкови системи и математически модели за оценка на риска от малигненост на овариални формации, дефинират се т.нар. “прости” правила и ехографски дескриптори на ЮТА. Накрая се описва мястото на сонографското изобразяване за предоперативно стадиране и скрининг на овариален карцином.

Увод

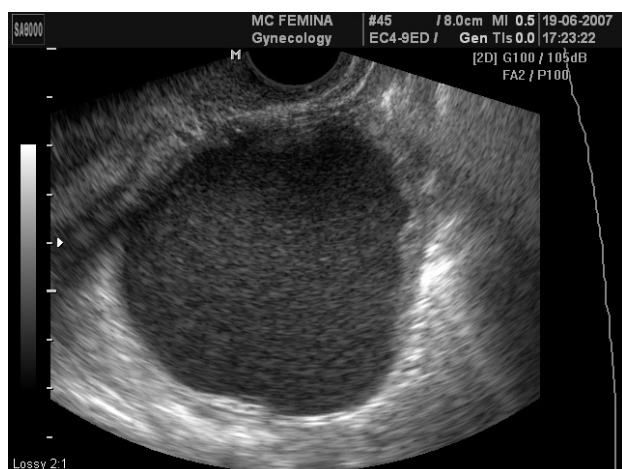
Трансвагиналната ехография (ТВЕГ) играе първостепенна роля в диагностиката и диференциалната диагноза на аднексиални формации и в частност на овариални тумори. Тя е метод на първи избор при съмнение или данни за аднексиална формация. Американската колегия на радиолозите дава най-висок рейтинг на ехографското изследване от всички образни методи при първична оценка на овариални тумори.

Обекти на трансвагиналния ултразвук

Чрез ТВЕГ се разграничават следните видове нормални, гранични и патологични находки в яйчник: (1) нормален яйчник, (2) физиологична/функционална/яйчничкова киста, (3) бенигнен тумор, (4) гранично малигнен тумор, (5) инвазивен тумор: пър-

вичен или метастатичен, (6) други състояния, засягащи яйчник и аднекси, като ендометриоза, тазова възпалителна болест, нарушения в ембрионалното развитие.

В широк смисъл понятието *тумор* включва обемни процеси от разнообразно естество. Преобладаващата част от диагностицираните в клиничната практика формации на яйчник и аднекси, особено във фертилна възраст, не са пролиферативни (туморни) болести, а други състояния. За адекватно консултиране на пациентите и избор на правилно поведение в тези случаи е изключително важна точната преценка на естеството на формацията, което в преобладаващата част от случаите може безпогрешно да се постигне с помощта на ТВЕГ. При овариални новообразувания методът позволява с много висока достоверност да се прогнозира естеството на тумора (бенигнен, граничен, малигнен). От това



Фигура 1. Типични шоколадови овариални кисти.

зависи правилното поведение и от там – крайната прогноза за пациентката. Точната преценка позволява въздържане от ненужно оперативно лечение или прилагане на лапароскопски методи при бенигнени тумори, докато при данни за малигненост болната следва да бъде насочена към специализирана онкологинекологична клиника за адекватно стадиране и оптимален подход и обем на хирургично лечение.¹⁻³ Прогнозата за пациентки с овариален карцином (ОК) е по-добра, когато те се оперират в специализирани клиники, в сравнение с оперираните в общи гинекологични и хирургични отделения.

Ултразвукова диагноза на овариални тумори

Ултразвуковата диагноза включва следните аспекти: (i) разграничаване на състояния на яйчника и аднексите, които не са тумори; (ii) разграничаване на бенигнени, гранични и малигнени тумори; (iii) разграничаване на първични от метастатични малигнени тумори; (iv) преценка на разпространение при малигнени и гранични тумори (стадиране); (v) преценка на операбилност (резектабилност) при малигнени тумори; (vi) проследяване за рецидиви;

(vii) скрининг за ОК; (viii) мониториране на високорискови пациентки; (ix) извършване на интервенции под ехографски контрол (тру-кът биопсия, аплициране на цитостатици, дрениране на асцит).

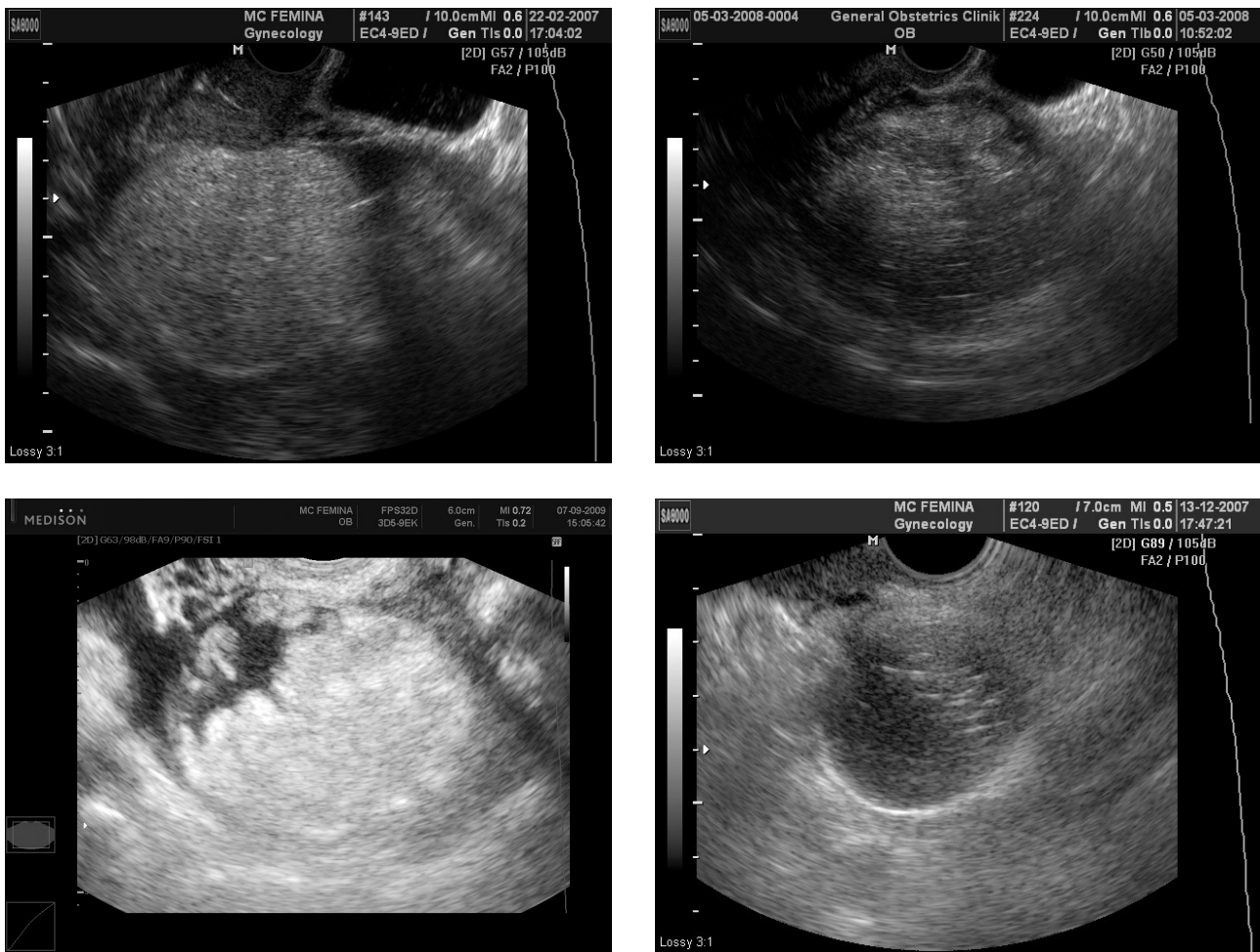
Данните от международното проучване на овариални тумори IOTA показват, че почти половината от аднексиалните формации имат отличителни ехографски характеристики, по които могат да бъдат диагностицирани точно и веднага, включително от неексперти в ехографската диагностика. Към тези „лесни“ за диагностициране състояния и тумори спадат различни състояния.

Ендометриоза на яйчник. В типичния си вид шоколадовите овариални кисти представляват еднокамерни образувания със съдържимо с ехогенност тип *матово стъкло*, срещащи се у пременопаузални жени (Фиг. 1). Те са изключително чести и съставляват 20% от овариалните находки.

Дермоидни кисти (зрели кистични тератоми). Представляват еднокамерни тумори със смесена ехогенност и акустично засенчване; срещащи се също предимно у пременопаузални жени (Фиг. 2).

Кисти на жълтото тяло. Имат характерен вид поради изпълването им от же-

ТРАНСВАГИНАЛЕН УЛТРАЗВУК ПРИ ОВАРИАЛНИ ТУМОРИ



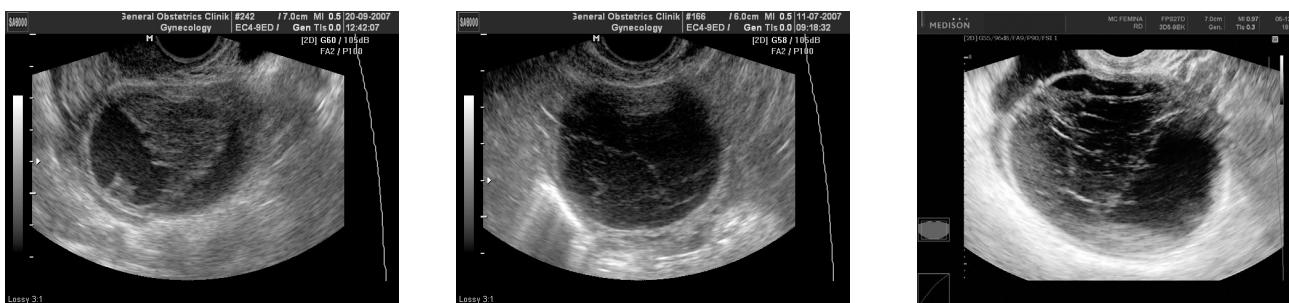
Фигура 2. Дермоидни кисти.

латинозна материя и коагулуми. Откриват се при млади жени в предменструална фаза на месечен цикъл (Фиг. 3).

Параовариални кисти. Представяват еднокамерни гладкостенни кисти, разположени в съседство с яйчник, срещани

преимуществено при млади жени (Фиг. 4).

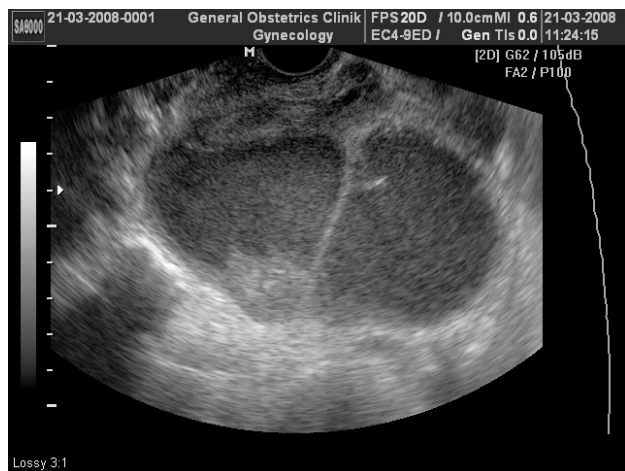
Възпалителни аднексиални формации. Тубоовариалните абсцеси (Фиг. 5) и хидросалпинксите (Фиг. 6) имат типичен ехографски вид, позволяващ да бъдат лесно идентифицирани.



Фигура 3. Кисти на жълтото тяло.



Фигура 4. Параовариални кисти.



Фигура 5. Тубоовариални абсцеси.



Фигура 6. Хидросалпинкси.

Сонографски критерии за разграничаване на малигнени и бенигнени овариални тумори

Първостепенно значение при диагностициран овариален тумор има преценката за неговото естество: бенигнен, граничен или малигнен (първичен или метастатичен). За тази цел се използват различни стратегии за оценка на риск от малигненост, въпреки че липсва консенсус за най-подходящия подход.

Първоначално разграничаването на малигнени от бенигнени овариални тумори се базира на отчитане на различни морфологични ехографски белези на малигненост, установени и описани от редица автори. Такива белези са: неравни външни очертания, „комплексна“ структура, дебели стени, наличие на папиларни разраствания, дебели неравномерни септи, асцит, кръвоснабденост.⁴ Въз основа на специфичните белези от ехографията в реално време плюс *Doppler*-изследване на кръвотока са предложени голям брой морфологични точкови системи за диференциална диагноза между бенигнени и малигнени овариални тумори. Известни са над 80 такива системи на различни автори.⁵⁻⁸ Отделните присъстващи морфологични критерии се оценяват с точки и въз основа на получения общ сбор формацията се класифицира като малигнена или бенигнена. Точковите системи показват добра чувствителност (до 88%), но пониска специфичност (до 67%) в диагнозата на ОК.^{9,10}

По-нататъшна стъпка в ехографската диагноза на ОК е обединяване на ултразвукова находка, възраст (респ. менопаузален статус) и стойност на туморния маркер СА125 в т.нар. Risk of malignancy index (RMI).¹¹ Това е точкова система, произхождаща от формула за логистична регресия,

която отчита менопаузален статус, серумен 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 се поставя при отсъствие на многокамерност, при несолидни тумори, без асцит, без метастази, 1 се поставя при наличие на един от тези признаци, а 2 – при наличие на два или повече от горните белези), M е менопаузален статус, като пременопаузалното състояние се оценява с 1, а постменопаузалното – с 3, СА125 е серумен ниво на маркера в U/mL. При стойности на RMI над 200 туморът се класифицира като малигнен. Съществуват и варианти на RMI.^{12,13} Индексът е лесен за изпълнение, достъпен и многократно валидиран в множество проучвания. Използва се като основен метод в редица страни. Негов недостатък е, че е силно зависим от СА125, често пропуска гранични тумори и ранни стадии на инвазивни тумори, по-слабо чувствителен е в пременопауза, не оценява риска, а дава резултат *да/не*.¹⁴

Друг подход при ултразвукова диагноза на овариални тумори е прилагане на мултивариационен анализ, модели на логистична регресия и други математически модели на база на по-малък или по-голям брой ехографски и други параметри на тумор и пациент. Известни са множество модели, разработени и прилагани от различни авторски колективи.¹⁵⁻²⁰ Те дават добри резултати при разграничаване на бенигнени от малигнени тумори, но при проспективни проучвания се представат по-слабо, отколкото в оригиналните проучвания, от които са изведени.²¹⁻²⁴

Понастоящем водеща роля в разработване, тестване и валидиране на различни диагностични модели при овариални тумори играе мащабното международно проучване International Ovarian Tumor Analysis

(IOTA). То стартира през 1999 г. в 9 центъра от пет европейски държави. С оглед използване на унифицирана терминология и критерии при ехографско описание на овариални тумори през 2000 г. бе публикувано консенсусно мнение на експертен комитет, провеждащ проучването.²⁵ С него се въвежда стандартизирана терминология, критерии за измервания, описание и оценка на овариални тумори. Според това консенсусно мнение овариалните тумори се класифицират в пет основни категории въз основа на ехографските си особености: (1) еднокамерна киста; това са кисти без септи, без солидни участъци и без папиларни разраствания; (2) еднокамерно-солидна киста; те съдържат солидни компоненти или поне едно папиларно разрастване с височина 3 и повече mm; (3) многокамерна киста; те имат поне един септум, но са без солидни участъци и без папиларни разраствания; (4) многокамерно-солидна киста; представляват многокамерни кисти с измерими солидни участъци или поне едно папиларно разрастване; (5) солиден тумор; като такива се определят тумори с над 80% солидна компонента въз основа на преценка от 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 муцинозните тумори), тип *матово стъкло* (при ендометриоза), хеморагично, смесено (при дермоидните кисти). При солидни тумори се описва външният контур на тумора – гладък или неравен. Кръвоснабдяването на тумора се преценява субективно полуколичествено в четири степени чрез т.нар. цветен скор, като *скор 1* се поставя при липса на кръвоток, а максималният *скор 4* се дава при много интензивен кръвоток в тумора.

В първата си фаза IOTA обхваща 1 066 пациентки с овариални тумори. Предоперативно при тях са документирани над 50 параметъра, в това число 42 ехографски признака от двуизмерното сканиране в сивата скала и шест при използване на цветен *Doppler*. Въз основа на съпоставка между ехографски белези и окончателна оперативна и хистологична диагноза са идентифицирани фактори, увеличаващи риска, и фактори, намаляващи риска от малигненост.²¹ Рискови фактори за малигненост са: (i) възраст – увеличава риска с 3% за всяка година, (ii) лична анамнеза за карцином – увеличава риска 4.95 пъти, (iii) максимален диаметър на лезията – +0.8% за всеки mm, (iv) максимален диаметър на солидната компонента – +5% за mm, (v) асцит – риск x 4.72, (vi) кръвоток в папиларните разраствания – риск x 3.23, (vii) неравни стени на кистата – риск x 3.13, (viii) чисто солиден тумор – риск x 2.53, (ix) цветен скор – увеличава риска x 1.64 за всяка степен (виж по-долу). Фактори, намаляващи риска от малигненост, са: (i) акустично засенчване – риск x 0.095, (ii) хормонална терапия – риск x 0.369, (iii) болезненост при преглед – риск x 0.424.

На тази база са разработени два прогностични модела на логистична регресия за диагноза на злокачествени овариални тумори. Първият модел (LR1) включва всички описани по-горе 12 параметъра. Вторият модел на логистична регресия (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 малигнен. Двата модела на логистична регресия, разработени от IOTA, са тествани проспективно в следваща фаза на проучването върху общо 1 938 пациентки, представяйки се

еднакво добре (LR1 AUC = 0.956, LR2 AUC = 0.949). Техните резултати са дори по-добри, отколкото във фаза I на проучването. Те презъзхождат по чувствителност и специфичност останалите математически модели.²⁴ Според ЮТА делът на малигнени тумори (респ. вероятност за малигненост) при основните ехографски категории овариални тумори е: (а) еднокамерни кисти – 0.6% малигненост (касае се за гранично малигнени), (б) еднокамерно-солидни кисти – 33% малигнени, (в) многокамерни кисти – 10% малигнени, (г) многокамерно-солидни – 41% малигнени, (д) солидни – 62% малигнени.

Въз основа на резултати от първите две фази на проучване ЮТА са разработени „прости“ правила за разграничаване на бенигнени от малигнени овариални тумори, приложими от специалисти с обичайна квалификация.²⁶ Включват пет ехографски признака за бенигненост (В-признаци) и пет признака за малигненост (М-признаци). Признаците за бенигненост са: (i) еднокамерна киста, (ii) наличие на солидни компоненти с максимален размер под 7 mm, (iii) акустично засенчване, (iv) гладки многокамерни, с максимален диаметър под 10 cm, (v) липсва кръвоток (цветен скор = 1). Признаците за малигненост са: (i) солидни с неравен контур, (ii) наличие на асцит, (iii) поне 4 папиларни структури, (iv) многокамерни с неравни контури тумори с максимален размер над 10 cm, (v) много силен кръвоток (цветен скор 4). За да се класифицира тумор към дадена група, той трябва да притежава един или повече от признаците ѝ и да не притежава признаци от друга група. Когато туморът 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 те са приложими при 77% от овариалните тумори и

резултатите от тях са сходни с резултатите на предиктивните модели LR1 и LR2.²⁷ От 2011 г. “простите” правила са включени в стандарта на Кралската колегия на акушер-гинеколозите за оценка на овариални тумори при пременопаузални жени.²⁸

По данни от проучването ЮТА ретроспективно са идентифицирани шест описателни критерии (дескриптори), по които лесно може да се постави диагноза на овариална формация, без нужда от използване на модели, изследвания от втори порядък или експертно мнение.²⁹ Четири от тях характеризират често срещани бенигнени тумори (представени по-горе в текста), а два – злокачествени тумори. Бенигнени описателни критерии са: (i) BD1 – еднокамерен тумор с ехогенност тип *матово стъкло* у пременопаузална жена (предполага се ендометриома); (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 кистадемом); (iv) BD4 – кистозно жълто тяло. Малигнени дескриптори 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 случаи, когато простите описателни критерии са приложими, тяхната чувствителност и специфичност е съответно 98% и 97%.²⁹ Когато не са приложими, се преминава към допълнителни тестове от втори порядък или до експертно мнение на опитен специалист.

Понастоящем най-точно характеризиране на овариална патология дава субективната оценка на опитен клиницист и ехографист (т.нар. разпознаване на образи или *pattern recognition*).^{30, 31} Според субективната оценка овариалните тумори се класифицират като сигурно бенигнени, много

вероятно бенигнени, неклассифицируеми (около 7%), много вероятно малигнени и сигурно малигнени. Чрез *pattern recognition* се класифицират точно две трети от туморите, при които са неприложими простите ултразвукови правила. Чувствителността на подхода при експерти е 92%, а при неексперти – 86%; специфичността при експерти е 96%, а при неекспертите е 80% поради склонност към хипердиагностика в посока малигненост.³² Чувствителността и специфичността на субективната експертна оценка превъзхождат резултатите на моделите на логистична регресия, RMI и ROMA (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm).^{31, 32}

Изводите от IOTA препоръчват тристепенен подход в ехографската диагноза на овариалните тумори^{29, 34}, включващ: (1) прости описателни критерии (дескриптори); с тяхна помощ правилно се класифицират 43% от овариалните формации; (2) прости правила; те са приложими при три четвърти от случаите на овариални тумори; (3) субективна оценка от експерт при неприложими прости правила или при междинен риск при използване на логистични методи (например LR2 риск 5-25%). С този последователен подход се постига чувствителност – 92% и специфичност – 92% на ехографска диагноза на овариални тумори.

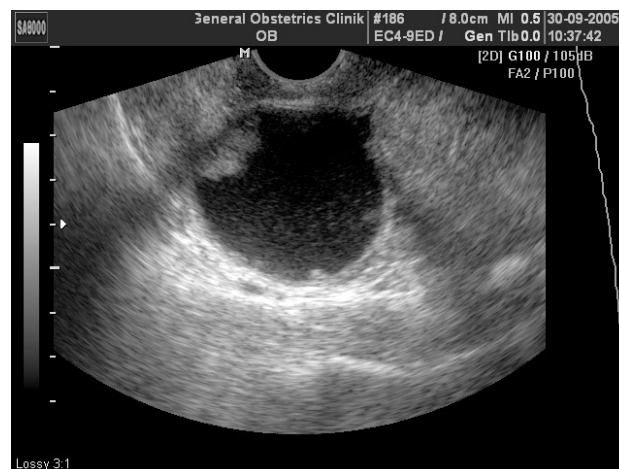
Възможностите на ТВЕГ за диагноза на овариални тумори могат да се обобщят по следния начин: (1) почти половината от аднексиалните формации могат да се диагностицират лесно и точно въз основата на “прости” описателни критерии; (2) три четвърти от овариалните тумори могат да бъдат точно класифицирани като малигнени или бенигнени чрез използването на „прости” правила; (3) при една четвърт от овариалните тумори “простите” правила са неприложими; в тези случаи се разчита на допълнителни диагностични методи като МРТ, методи на логистична регресия или

експертно мнение; (4) две трети от овариалните тумори, при които “простите” правила са неприложими, се класифицират точно от експертите чрез разпознаване на образи; (5) остават 7% от овариални тумори, трудни за преценка дори и от опитни експерти, с пониска чувствителност и специфичност на субективната преценка, съотв. 68% и 59%³³; те не покриват критериите за задоволителна точност на диагностичен похват, но на този етап по-добър метод не съществува; при тази група тумори използването на модели на логистична регресия не помага за подобряване на диагнозата; (6) точността на ТВЕГ е най-ниска при гранични тумори – едва 40%.

Овариални тумори, трудни за класифициране, са главно от категориите на еднокамерно-солидните и многокамерните. Делът на малигнените тумори сред тях достига до 40% и е по-висок от общата честота на малигнени тумори (25% от всички овариални тумори). Сред еднокамерно-солидните тумори се срещат както бенигнени (кистаденоми, аденофиброми, папиларни кисти), така и гранично малигнени (серозни и ендощервикален тип муцинозни), и малигнени тумори (аденокарциноми), като делът на малигнените в тази категория е една трета. Те могат да изглеждат по идентичен начин (Фиг. 7) и в такива случаи се вземат под внимание допълнителни белези, като общи размери, големина и брой на солидни компоненти, кръвоснабденост, наличие на запазен яйчников паренхим, наличие на асцит; ехографската диагноза обаче остава с незадоволителна точност.

В категорията на многокамерните тумори също се срещат бенигнени, гранични и малигнени варианти, които проявяват твърде сходни ехографски характеристики (Фиг. 8). Общият размер, броят на кухините, кръвотокът, наличието на асцит се отчитат при ултразвукова преценка на характера на

ТРАНСВАГИНАЛЕН УЛТРАЗВУК ПРИ ОВАРИАЛНИ ТУМОРИ



Фигура 7. Сходен образ на еднокамерно-солидни овариални тумори: кистаденофибром (ляво) и аденокарцином (дясно).



Фигура 8. Многокамерни тумори: бенигнен (ляво) и малигнен (дясно) вариант.

тумора, но точността на диагнозата остава незадоволителна. В тази категория тумори малигнените са около 10%.

Предоперативна ехографска оценка

Освен за разграничаване на малигнени от бенигнени овариални тумори, ТВЕГ се използва и за предоперативна преценка на разпространението на болестта в пределите на малък таз (предоперативно стажиране) и за преценка на операбилността и резектабил-

ността на тумора. С нейна помощ успешно се идентифицират туморни плаки в малък таз (plica vesicouterina, пространство на *Douglas*), метастази по сигма и ректума фиксирани на формацията към тазови стени (*frozen pelvis*). Наред с нея се прилага и системна трансабдоминална ехография от горе надолу. Оценяват се паренхимни коремни органи, перитонеум и оментум, периферни и ретроперитонеални лимфни възли, в това число слезка (паренхим, хилус), опашка на панкреас, ляв бъбрек, черен дроб, диафрагмални куполи, портални възли, десен бъбрек, наличие на плеврален

излив, асцит, метастатичен оментум, карцинома на мезентериум на тънки черва, парааортални възли.

Ултразвуковото изследване позволява оценка на разпространение на ОК с висока точност. В това отношение обаче то отстъпва на аксиална компютър-томография (КТ) и магнитнорезонансна томография (МРТ). Чувствителността и специфичността на метода по отношение на различните локализации на засягане са следните: (i) масивно тазово засягане – 94% и 97%, (ii) паренхимни чернодробни метастази – 93% и 98%; (iii) асцит – 98% и 97%; (iv) перитонеална карциноматоза – 91% и 88%; (v) оментум – 94% и 90%; (vi) слезка (паренхим и хилус) – 75% и 98%; (vii) мезентериум – 67% и 88%. Благодарение на това предоперативната преценка на резектабилността на тумора е с точност, достигаща до 96%.³⁵ Такива високи резултати обаче се постигат от специалисти с експертна квалификация.

Ехографски скрининг за овариален карцином

Безспорните диагностични възможности на ТВЕГ по отношение на овариални тумори, нейната достъпност и лесна приложимост предполагат, че методът би могъл да се прилага за масов скрининг и ранна диагноза на ОК. Няколко широкомащабни проучвания в тази насока обаче не потвърждават първоначалните оптимистични очаквания. Резултати от проучване във Великобритания върху почти 200 000 жени (УКСТОС) показват, че посредством трансвагиналния ултразвуков скрининг могат да се открият до 85% от овариалните тумори, обаче значителен дял от тях (близо половина) са гранично малигнени и с по-добър прогноза. Чувствителността на трансвагиналния ехографски скрининг за инвазивни карциноми е по-ниска – 75%, като диагностицирани в стадий I

са едва 42%. Чрез скрининг се откриват голям брой бенигнени състояния, които стават повод за оперативни намеси и риск от усложнения. На практика при скринирани се извършват 18.8 операции за един случай на малигнен тумор (в това число и гранично малигнените) и 35 операции за един инвазивен ОК.³⁶ Изводите са следните: (1) ултразвуковият скрининг е склонен да диагностицира рано граничните тумори и ОК тип 1; (2) при инвазивни тумори с висока степен на малигненост (тип 2) скринингът не се представя достатъчно добре; (3) само 25% от лезиите *тип 2* се диагностицират в стадий I и II; (4) не подобрява смъртността от ОК; (5) провокира голям брой хирургични намеси по повод на бенигнени състояния и свързани с тях усложнения; (6) изисква значителен ресурс (скринират се над 1000 пациентки за откриване на един случай); (7) нискоефективен е в общата нискорискова популация и не е по-добър от обичайните профилактични мерки.

Заклучение

Ролята на ТВЕГ при овариални тумори може да се резюмира по следния начин: (1) безспорна – за детекция и диференциална диагноза на малигнени от бенигнени; (2) важна – за проследяване на рецидиви; (3) възможна – за преценка на разпространение на тумора; (4) не напълно ясна – за прогнозиране на операбилност (резектабилност) на тумора.

Ехографският метод е силно зависим от уменията на оператора. Той демонстрира в пълен обем възможностите си само в ръцете на специалисти с нужните теоретически познания и достатъчно голям практически опит.

ЛИТЕРАТУРА

1. Redman JR, Petroni GR, Saigo PE. Prognostic factors in advanced ovarian carcinoma. *J Clin Oncol* 1986; 4: 515-523

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, Richardson D, Seamon L, et al. Influence of intraoperative capsule rupture on outcomes in stage I epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 2009; 113: 11-17
4. Granberg S, Nosrom A, Wiklund M. Tumors of the lower pelvis as imaged by vaginal sonography. *Gynecol Oncol* 1990; 37: 224-229
5. Sassone AM, Timor-Tritsch IE, Artner A, 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, Shenson D, Fried A, et al. A morphology index based on sonographic findings in ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1993; 51: 7-11
7. Lerner JP, Timor-Tritsch IE, Federman A, Abramovich G. Transvaginal ultrasonographic characterization of ovarian masses with an improved, weighted score. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 81-85
8. Alcázar JL, Mercé LT, Laparte C, 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, Zanetta G, Dordoni D, 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, Oram D, Fairbanks J, et al. A risk of malignancy index incorporating CA 125, ultrasound and menopausal state for the accurate preoperative diagnosis of ovarian cancer. *Br J Obstet Gynecol* 1990; 97: 922-929
12. Tingulstad S, Hagen B, Skjeldestad FE, 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, Hagen B, Skjeldestad FE, et al. The risk-of-malignancy index to evaluate potential ovarian cancers in local hospitals. *Obstet Gynecol* 1999; 93: 448-452
14. Yamamoto Y, Yamada R, Oguri H, 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, Jurkovic D, Bourne T, et al. Sonographic prediction of malignancy in adnexal masses using multivariate logistic regression analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997; 10: 41-47
16. Minaretzis D, Tsionou C, Tziortziotis 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, et al. 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):681-90.
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
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. 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

**РОЛЯ НА ПОЗИТРОННОЕМИСИОННА
ТОМОГРАФИЯ/КОМПЮТЪР-ТОМОГРАФИЯ
(ПЕТ/КТ) ПРИ СТАДИРАНЕ, РЕСТАДИРАНЕ
И ОЦЕНКА НА ТЕРАПЕВТИЧНИЯ ОТГОВОР
ПРИ ОБАРИАЛЕН КАРЦИНОМ**

проф. д-р Ирена Костадинова, дмн¹

доц. д-р Павел Бочев, дм²

¹Клиника по нуклеарна медицина, УМБАЛ *Александровска* – София

²Отделение по нуклеарна медицина, УМБАЛ *Св. Марина* – Варна

РОЛЯ НА ПОЗИТРОННОЕМИСИОННА ТОМОГРАФИЯ/КОМПЮТЪР-ТОМОГРАФИЯ (ПЕТ/КТ) ПРИ СТАДИРАНЕ, РЕСТАДИРАНЕ И ОЦЕНКА НА ТЕРАПЕВТИЧНИЯ ОТГОВОР ПРИ ОВАРИАЛЕН КАРЦИНОМ

проф. д-р Ирена Костадинова, дмн¹

доц. д-р Павел Бочев, дм²

¹Клиника по нуклеарна медицина, УМБАЛ Александровска – София

²Отделение по нуклеарна медицина, УМБАЛ Св. Марина – Варна

ОБЗОР

За скринингова оценка на овариални маси при пре- и постменопаузални жени метод на избор е трансвагинална сонография, а за по-висока специфичност и определяне на разпространението на болестта допълнително е необходимо да се проведат компютър-томография (КТ) с контраст или магнитнорезонансна томография (МРТ). Ролята на позитронноемисионната томография с компютър-томография (ПЕТ/КТ) също е предмет на множество проучвания през последните години, тъй като с нея е възможно едновременно да се визуализират както ранни патологични функционални промени, така и детайлни морфологични КТ-изменения. Тя има обаче ограничено приложение при оценката на първични овариални маси с чувствителност – 58-86% и специфичност – 54-86%, като често е налице фалшиво позитивна находка поради физиологични вариации в овариалната активност при млади жени. Счита се, че вероятността за малигненост се увеличава с по-високата степен на натрупване на маркираната глюкоза-18F-FDG, особено при жени в менопауза, което налага спешно провеждане на допълнителни изследвания.

Визуализацията и локализацията на рецидив от овариален карцином (ОК) е основна индикация за приложение на ПЕТ/КТ, особено когато има суспектни лабораторни данни (повишаващи се стойности на СА125) или образна находка, с чувствителност и специфичност съотв. 90% и 86%. Често находката се позитивира преди да се онагледат от конвенционални образни методи (чувствителност и специфичност на КТ съотв. 79% и 84%, на МРТ – 75% и 78%), като резултатът насочва към най-адекватно лечение и позволява проследяване на ефекта от него.

Имайки предвид обобщените данни от литературата, може да се заключи, че PET/КТ е допълнителен образен метод при ОК за стадиране, рестадиране и проследяване на ефекта от лечение, когато конвенционалните образни методи са с неясна/несигурна находка или е регистрирано покачващо се ниво на серумния туморен маркер.

Увод

Инцидентните овариални маси при пре- и постменопаузални жени са рядка находка, като повечето са бенигнени. За тяхната скринингова оценка метод на избор е трансвагинална сонография, а за по-висока специфичност и определяне на разпространението на болестта допълнително е необходимо да се проведат компютър-томография (КТ) с контраст или магнитнорезонансна томография (МРТ).¹ Почти две трети от новодиагностицираните случаи на овариален карцином (ОК) са в клинични стадии III и IV, поради което честотата на рецидиви е висока и ранното им диагностициране е от съществено значение за прогнозата.² Методите на КТ и МРТ се прилагат с голяма надеждност при стадиране с оглед предприемане на адекватен терапевтичен подход.

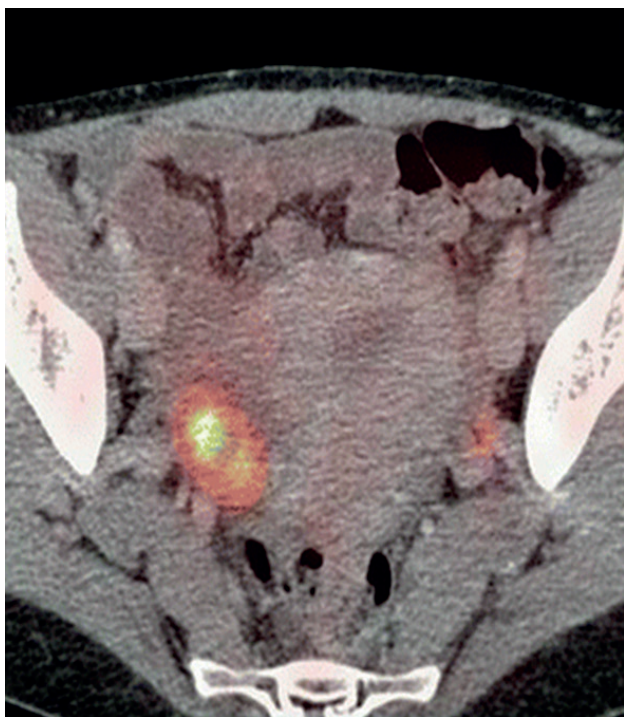
Ролята на позитронноемисионната томография с компютър-томография (PET/КТ) също вече е предмет на множество проучвания през последните години³, тъй като с нея е възможно едновременно да се визуализират както ранните патологични функционални промени, така и детайлни морфологични КТ-изменения. Първичният ОК в по-напреднал стадий понякога също трябва да бъде диференциран от симптоматично протичащия, от метастатичен колоректален карцином, карцином на панкреас или на стомах.⁴ Това би могло да се осъществи благодарение на уникалната възможност, която предоставя техниката на PET/КТ за цялостно изображение и търсене на пър-

вичен туморен процес, както и неговото разпространение.

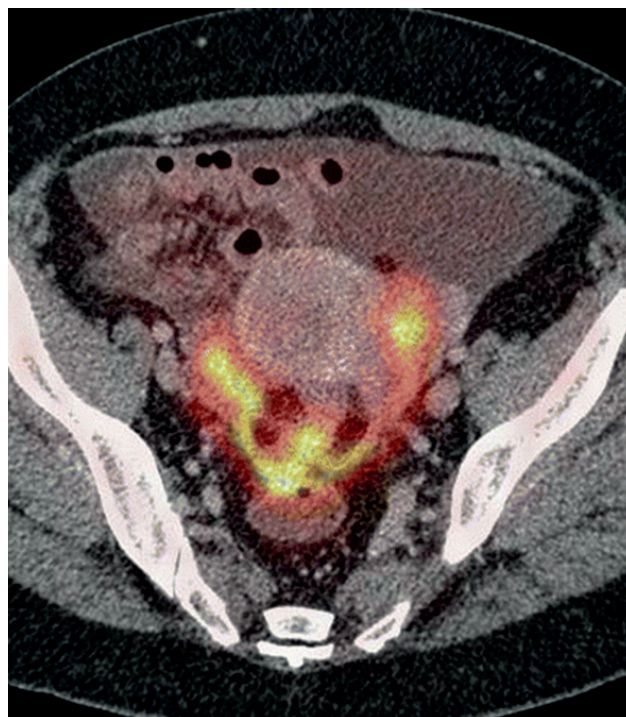
Роля на PET/КТ за диагноза и стадиране на овариален карцином

Тази хибридна техника има ограничена роля при оценка на първични овариални маси с чувствителност – 58-86% и специфичност – 54-86%, като често е налице фалшиво позитивна находка поради физиологични вариации в овариалната активност при млади жени⁵ (Фиг. 1) или фалшиво негативна. Такива са добре диференцираните аденокарциноми или муцинозните хистологични варианти с минимално натрупване на прилагания радиофармацевтик (18F-FDG) или с повишено натрупване при овариални абцеси.⁶ Други бенигнени овариални лезии, които могат да имат повишено натрупване, са кисти на жълтото тяло, дермоидни кисти, кистаденоми и възпалителни промени.

Методът на PET/КТ може да се прилага като допълнителен образен прием към КТ или МРТ, когато са с неясна или несигурна находка, или за диференциране на бенигнени от малигнени маси.⁷ Счита се, че вероятността за малигненост се увеличава с по-висока степен на натрупване на радиофармацевтика, измерена със стандартизирано отношение на натрупване като израз на активност на процеса ($SUV_{max} > 3$), особено при жени в менопауза, което налага спешно провеждането на допълнителни изследвания.⁸ Методът е особено полезен



Фигура 1. ПЕТ/КТ при 43-годишна жена с ОК вляво; следоперативно и физиологично натрупване на 18F-FDG в нормален десен яйчник в резултат на менструален цикъл – данни за фалшиво позитивен резултат влясно.



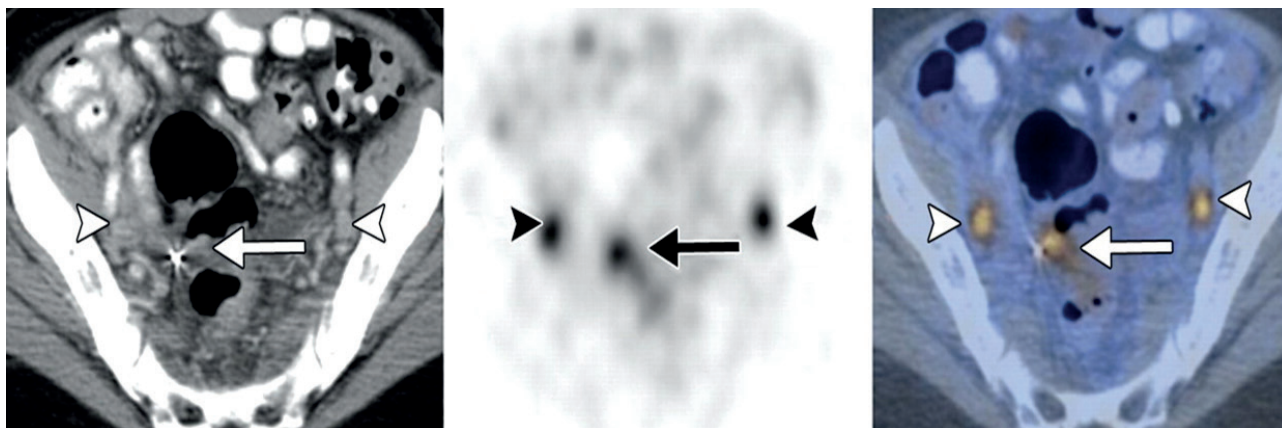
Фигура 2. ПЕТ/КТ при 48-годишна жена с ОК; визуализира се мекотъкнна маса в областта на яйчниците с натрупване на 18F-FDG и данни за асцит.

за определяне на стадия и за диференциране на случаи със стадий III-IV от тези със стадий I-III (точност – 98% срещу 88% при КТ) (Фиг. 2).⁹ Така могат да се селектират пациенти, при които хирургичната интервенция не е обоснована и трябва да бъдат лекувани с химиотерапия. Перитонеалната дисеминация е честа проява на ОК и тогава стадирането с КТ или МРТ е затруднено; в тези случаи ПЕТ/КТ е с по-добри възможности (чувствителност и специфичност съответно 71% и 100%), но малките по големина лезии могат също да бъдат пропуснати.¹⁰

Роля на ПЕТ/КТ за доказване на рецидив

Рецидивът при ОК е чест, даже и при достигната пълна ремисия. Визуализацията и локализацията му е основна индикация за приложение на ПЕТ/КТ, особено когато има

суспектни лабораторни данни (повишаващи се стойности на СА125) или образна находка (Фиг. 3 А, Б).¹¹ Чувствителността на метода е по-ниска в сравнение с лапаротомия, особено когато рецидивът е с по-малък размер (под 1 cm). Според обобщени данни от мета-анализ чувствителността и специфичността при доказване на рецидив са съответно 90% и 86% и често находката се позитивира преди да се онагледят от конвенционални образни методи (чувствителност и специфичност на КТ съответно 79% и 84%, на МРТ – 75% и 78%).¹² При минимална част от пациенти със суспектна клинична или КТ-находка, но с нормален туморен маркер СА125, единствено с ПЕТ/КТ могат да се диагностицират рецидиви.¹³ От друга страна, чувствителността на комбинираното изследване ПЕТ/КТ и СА125 е много висока и достига до 98%.¹⁴ Установено е, че тази хибридна образна техника е с по-ви-



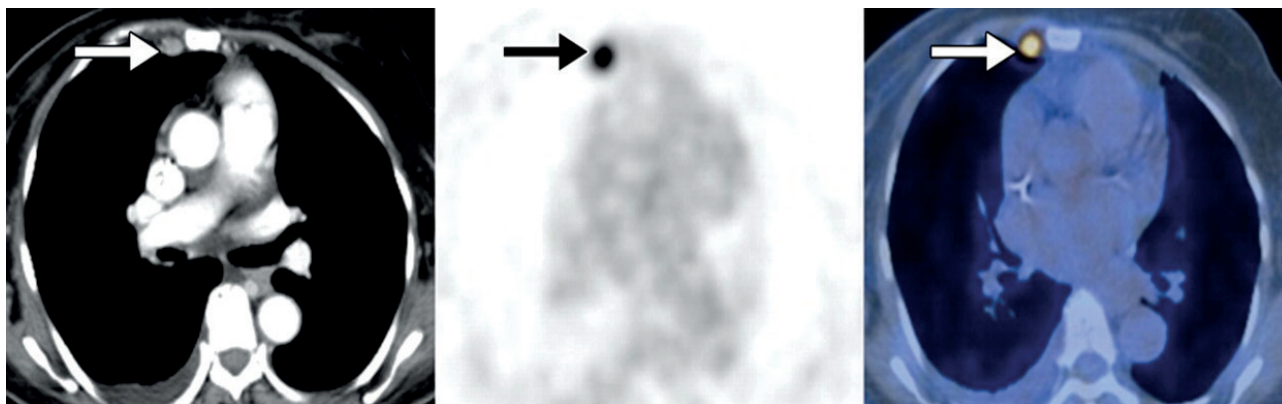
Фигура 3А. КТ (ляво), ПЕТ (среда) и ПЕТ/КТ (дясно) на коремна област при 83-годишна пациентка с ОК и покачващи се нива на СА125 – данни за рецидив. Визуализират се лимфни възли по хода на външна илиачна артерия двустранно с размери в референтни граници, но повишена метаболитна активност. Допълнително е налице хиперметаболичен фокус в съседство с хирургически клип, впоследствие доказан като локален рецидив на фона на неясна находка от КТ-изследване.

сока точност при извънтазови лезии от ОК поради факта, че физиологичното натрупване на радиомаркера в пикочен мехур може да затрудни интерпретацията в тази област, като възпалителните промени също могат да доведат до фалшиво позитивен резултат.¹⁴ Установява се, че при рестадиране ПЕТ-негативни пациенти показват сигнификантно по-добра преживяемост спрямо тези, които са ПЕТ-позитивни.¹⁵

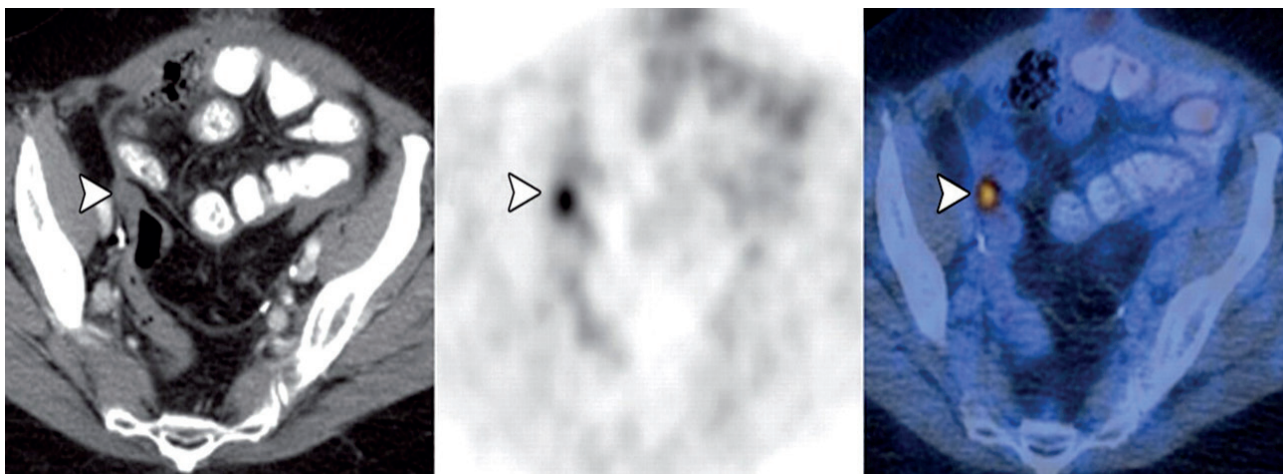
Роля на ПЕТ/КТ за оценка на терапевтичен отговор

С ПЕТ/КТ не само успешно се подпомага визуализацията и локализацията на рецидиви при ОК, но тя насочва към последващо лечение и ефекта от него (Фиг. 4 А, Б).

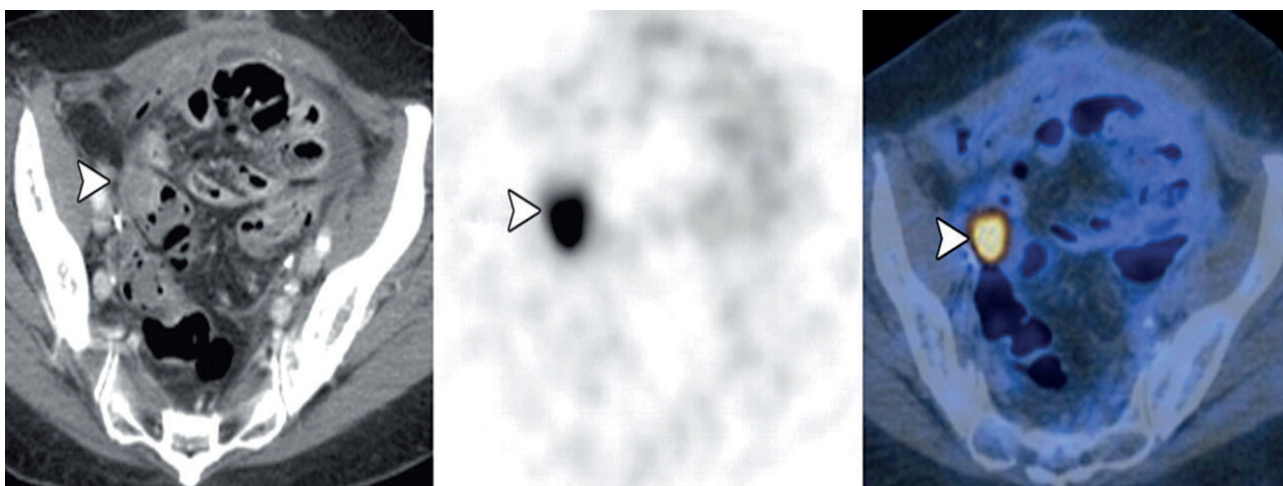
Известно е, че циторедукция на рецидив чрез хирургична намеса на по-големи



Фигура 3Б. КТ (ляво), РЕТ (среда) и ПЕТ/КТ (дясно) на гръден кош при същата пациентка с ОК и покачващи се нива на СА125 – данни за рецидив. Визуализира се метастатичен лимфен възел по хода на вътрешна мамарна верига вдясно, който е с увеличени размери и значително повишена метаболитна активност. Като неспецифична находка се визуализира и малък плеврален излив вдясно.



Фигура 4А. КТ, ПЕТ и ПЕТ/КТ при рецидивиращ ОК на 76-годишна жена с нормални серумни нива на СА125. Преди лечение се визуализира малък хиперметаболически фокус в хиподензна лезия (стрелка), разположена между хирургичния клип и тънкочревна бримка, с SUV_{max} 5.0.



Фигура 4Б. КТ, ПЕТ и ПЕТ/КТ при рецидивиращ ОК при същата пациентка след химиотерапия – данни за прогресия на болестта, без ефект от терапията. Описаната лезия (стрелка) е с повишени размери и метаболитна активност – SUV_{max} 10.3, при нормални нива на СА125.

маси или чрез химиотерапия на минимални по размери лезии, които са пропуснати и от ПЕТ/КТ, може да подобрят прогнозата. *Mangili et al.* съобщават за по-висока чувствителност (91%) на тази техника в сравнение с контрастна КТ (62%) при диагноза на рецидиви и доказват, че получените резултати променят терапията при 44% от тях.¹⁶

Заклучение

Техниката на ПЕТ/СТ е допълнителен образен метод при ОК за стадиране, рестадиране и проследяване на ефекта от лечение, когато конвенционалните образни методи са с неясна/несигурна находка или е регистрирано покачване на ниво на серумния туморен маркер на фона на неясна/несигурна находка от другите образни методи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Iyer V, S. Lee. MRI, CT, and PET/CT for ovarian cancer detection and adnexal lesion characterization. *AJR* 2010; 194 (10): 311-321
2. Заболеваемост от рак в България, 2008. Български национален раков регистър, том XIX, 2010
3. Prakash P, et al. Role of PET/CT in ovarian cancer. *AJR* 2010; 194 (10): 464-470
4. Weigel S, et al. Gynecologic tumors. In: PET-CT Hybrid imaging. Ed. by O. Schober, W. Heindel, Thieme, Stuttgart, 2010, 142-145
5. 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
6. Fenchel S. Asymptomatic adnexal masses: correlation of FDG PET and histopathology findings. *Radiology* 2002; 223 (3): 780-788
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: 589-595
8. Lerman H, et al. Normal and abnormal 18F-FDG endometrial and ovarian uptake in pre- and postmenopausal patients. *JNM* 2004; 45 (2): 266-271
9. Kitajima K, et al. Diagnostic accuracy of integrated FDG-PET/contrast-enhanced CT in staging ovarian cancer: comparison with enhanced CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 35: 1912-1920
10. Schroder W, et al. The role of 18F-FDG-PET in the diagnosis of ovarian cancer. *Int J Gynec Cancer* 1999; 9: 117-122
11. Havrilevsky L, S. Kulasingam. FDG-PET for management of cervical and ovarian cancer. *Gynec Oncol* 2005, 97 (1): 183-191
12. Zimny M, et al. 18F-FDG-PET in the diagnosis of recurrent ovarian cancer. *Gynec Oncol* 2001; 83 (2): 310-315
13. Muracami M, T. Miyamoto. PET and tumor marker CA 125 for detection of recurrence of ovarian cancer. *Int J Gynec Cancer* 2006; 16: 99-107
14. Iagaru AH, et al. ¹⁸F-FDG PET/CT evaluation of patients with ovarian carcinoma. *Nucl Med Commun* 2008; 29: 1046-1051
15. 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
16. Mangili G, et al. Integrated PET/CT as a first-line re-staging modality in patients with suspected recurrence of ovarian cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007; 34: 658-666

СПЕСТ-СТ С ^{99m}Tc -ЕС20 ПРИ ОВАРИАЛНИ ТУМОРИ, ЕКСПРЕСИРАЩИ ФОЛАТНИ РЕЦЕПТОРИ

доц. д-р Соня Сергиева, дм¹

доц. д-р Павел Бочев, дм²

¹Отделение по нуклеарна медицина, СБАЛО – София

²Отделение по нуклеарна медицина, УМБАЛ Св. Марина – Варна

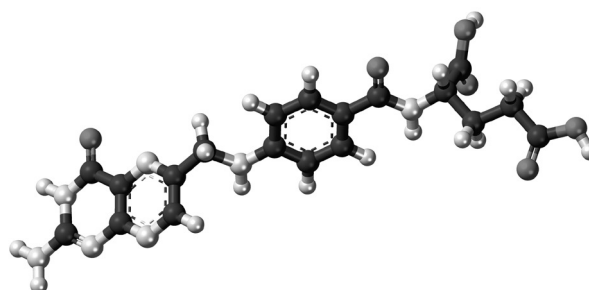
ОБЗОР

Фолатните рецептори (FR) принадлежат към семейството на гликозил-фосфатидилинозитол-свързаните мембранни протеини. При активно пролифериращи туморни клетки се установява свръхекспресия на FR, която е над десет пъти по-висока от тази в нормални клетки. Статията разглежда методите, които се прилагат за установяване на FR-статус на болни с овариален карцином (ОК). Анализира се концепцията за таргетиране на FR чрез ролята на фолиевата киселина и нейните съединения като посредници за селективен транспорт и доставка в туморните клетки на различни молекули за диагностични и терапевтични цели. Представят се първите резултати от таргетната терапия с фолатния конюгат *vintafolide*.

Увод

Фолиевата киселина (птерилглутаминовата киселина) е водноразтворим витамин от групата В-Complex и изходен компонент за съединения, познати като фолати (Фиг. 1).

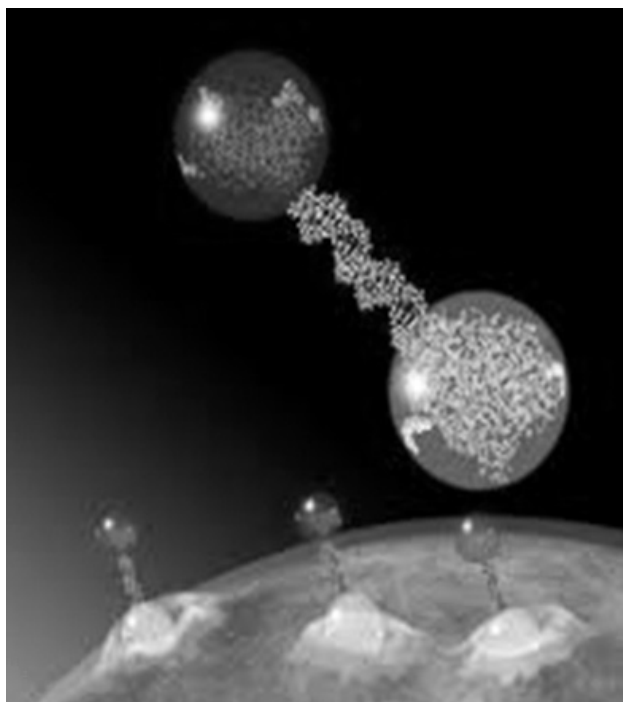
Основните функции, които изпълняват фолатите и фолиевата киселина в организма, са по отношение на нормалното протичане на клетъчните реакции на метилиране и клетъчно делене, тъй като са включени в метаболизма на аминокиселините и производството на белтъци. Фолатните витамини действат като кофактори за ензими, които участват в биосинтезата на ДНК и РНК и имат ключова роля за клетъчната проли-



Фигура 1. Структура на фолиева киселина.

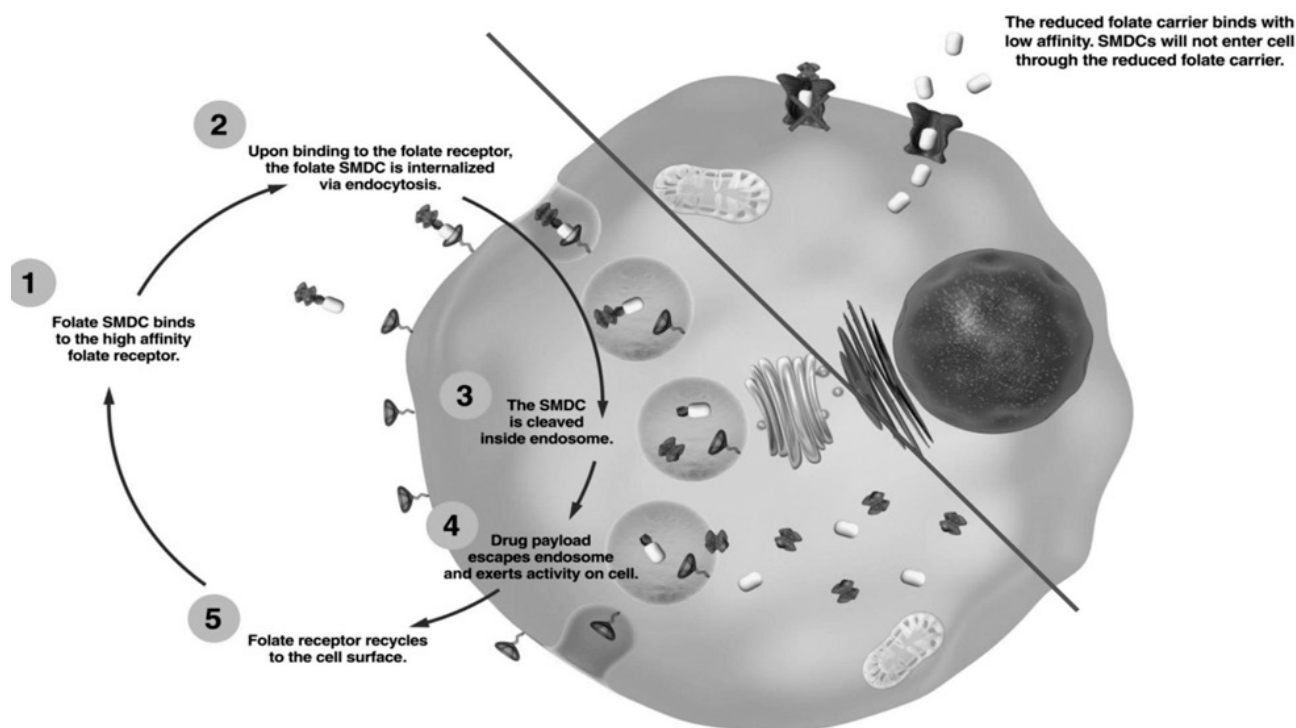
ферация.¹ Фолиевата киселина постъпва в клетките предимно чрез фолатните рецептори (FR) – гликопротеини с висок афинитет към фолати (Фиг. 2), които попадат в цитозола посредством ендоцитоза (Фиг. 3).

Фолатните рецептори принадлежат към семейството на гликозил-фосфати-



Фигура 2. Повърхностноклетъчен фолатен рецептор – FR.

дилинозитол-свързаните мембранни протеини с ниска молекулна маса (38-45kDa). Изолирани са три изоформи: α -FR, β -FR и γ -FR. В нормалните тъкани експресия на FR се наблюдава предимно в апикалната част на епителните клетки на проксимални тубули на бъбреци, бели дробове, плацента и хоридален плексус или при активирани макрофаги (Kupffer cells) в черен дроб. При активно пролифериращи клетки на някои тумори се установява свръхекспресия на α -FR, която е над десет пъти по-висока от тази в нормални клетки: при над 85% от серозните и немущинозни овариални карциноми (ОК), ендометриален карцином, недребноклетъчен белодробен карцином (NSCLC), бъбречноклетъчен карцином, карцином на гърда, дебелото черво и мозък. Експресията на FR не е клинично значима при всички тумори.^{1,2}



Фигура 3. Механизъм на действие на ^{99m}Tc -EC20 (etarfolatide) и Vintafolide (EC 145): свързват се с експресирани фолатни рецептори и посредством ендоцитоза проникват в цитозола на туморната клетка, където се отделят от свързващия фолатен носител и фолатен рецептор.

Фолат-рецепторен статус на пациенти с овариален карцином

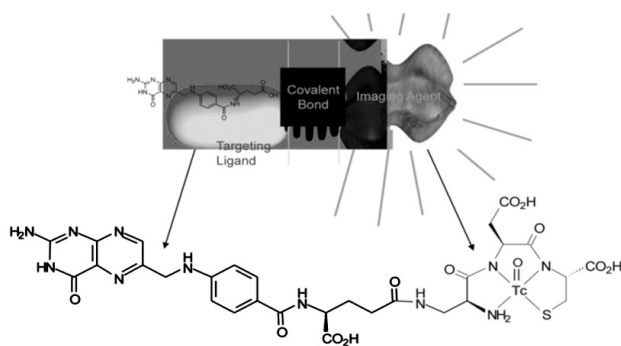
Съществуват два основни метода, които се прилагат за установяване на FR-статус на болните. Първият е инвазивен имунохистохимичен анализ, а вторият – неинвазивен нуклеарномедицински подход, при който се използват фолат-съдържащи пептиди, маркирани с радионуклиди за диагностични и терапевтични цели.³ *G. Toffoli et al.*, 1997, съобщават в резултати от свое проучване върху хистологичен материал от 136 болни с епителален ОК, че свръхекспресия на α -FR се наблюдава при 122/136 тумора (89.7%).⁴ Те установяват взаимовръзка между степен на експресия на α -FR и клиничко-патологичните характеристики на ОК: (1) свръхекспресията на α -FR при тумори в стадий III/IV на болестта е значително по-висока в сравнение с тези от стадий I и II; при болни с авансирала болест в стадий III/IV не се наблюдава сигнификантна разлика в експресията на FR в първични и синхронни метастатични (оментални) лезии; (2) наблюдава се статистически значима разлика между хистологичната степен на диференциация (грейдинг) на ОК и степен на експресия на α -FR: при високостепенни (high-grade) G3 и G4 хистологични варианти се регистрира много по-силна експресия на α -FR в сравнение с нискостепенни (low-grade) G1 и G2 видове; (3) установява се много по-висока експресия на α -FR при серозни в сравнение с муцинозни тумори; (4) при анеуплоидни ОК повишени нива на α -FR-експресия се регистрират в много по-голяма степен в сравнение с диплоидни тумори, което предопределя и по-агресивно терапевтично поведение при болни с позитивен FR-статус; (5) при 30 от изследваните 136 болни е проведена предоперативна химиотерапия; в изследваните тъканни проби, взети по време на последвалата лапаротомия, не е установена статистически

значима разлика в степента на FR-експресия при болни, предварително лекувани с химиотерапевтици (деривати на платина), и тези, които не са третирани предоперативно.

Установено е, че афинитетът на свързване на FR с фолатните комплекси се стимулира от малки количества на фолиева киселина в серума и е пряко свързана с интензивното им натрупване в цитозола. Предполага се, че повишеният брой на FR е стимул за клетъчен растеж на туморната клетка чрез свързване и концентриране на фолати интрацелуларно, които се явяват важни субстрати за ДНК-синтеза. Тъй като се доказва по-голямо количество мембранни FR при по-агресивни анеуплоидни или високостепенни ОК в напреднал клиничен стадий III/IV с висок пролиферативен индекс, авторите предполагат, че туморните клетки се нуждаят от по-голямо количество фолати във връзка с ускорения клетъчен растеж. Основният извод от това проучване е, че значителната свръхекспресия на FR се асоциира с по-голяма агресивност на ОК.⁴

Таргетиране на туморни фолатни рецептори

Концепцията за таргетиране на FR при ОК определя ролята на фолиевата киселина и нейните съединения като важни посредници за селективен транспорт и доставка в туморните клетки на различни молекули, използвани за диагностични и терапевтични цели. В сравнение с другите таргетиращи агенти, като моноклонални антитела или пептиди, фолиевата киселина има няколко преимущества: ниско молекулно тегло (441 Da), устойчива е при промяна в температура или киселинност на средата, неимуногенна молекула, висок афинитет на свързване с α -FR, производството ѝ не изисква големи разходи.^{1, 4} Тези фактори определят приложението на фолиевата киселина и нейните деривати за селективна



Фигура 4. Структура на ^{99m}Tc -EC20 (etarfolatide): фолиева киселина, свързана с ^{99m}Tc -пертехнетат.

диагностика *in vitro* и *in vivo*, както и за таргетна терапия.^{2, 3, 5, 6} Диагностичните методи *in vivo* не могат да претендират за точността и прецизността на имунохистохимичните изследвания *in vitro*, но показват достатъчно висока чувствителност при определяне на FR-статуса на болни с ОК. α -FR-прицелни флуоресцентни фолати се прилагат при интраоперативно специфично туморно изобразяване при болни с авансирал ОК и дисеминиран метастатичен процес чрез използване на оптична сонда. Това подобрява в значителна степен интраоперативното стадиране на болестта с оглед постигане на радикален циторедуктивен обем на операцията.⁷

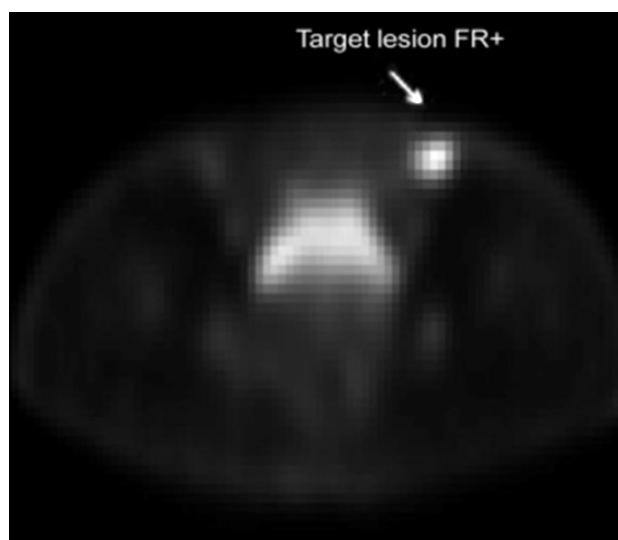
През последните години нарастна интересът към новите синтезирани радиофармацевтици, съдържащи фолати за приложение при SPECT-СТ и PET-СТ изследванията. Първият радиофармацевтик, който е използван за определяне на FR-статус, е фолатен дериват, маркиран с ^{111}In (^{111}In -DTPA-Folate), инжектиран при болни с ОК, сканирани на SPECT гама камера.^{8, 9} Покъсно ^{111}In е заменен с ^{99m}Tc поради оптималната физическа характеристика на този радионуклид и е синтезиран ^{99m}Tc -EC20 (etarfolatide), който има афинитет към двете изоформи на фолатните рецептори – α -FR и β -FR (Фиг. 4).¹⁰

В експериментални условия се изпитват и нови фолат-съдържащи радиофарма-

цевтици, маркирани с ^{18}F , например ^{18}F -fluorobenzilamine, за провеждане на PET/СТ изследвания.¹ Разработват се и нови фолат-съдържащи съединения, свързани със ^{177}Lu -DTPA-folate, за приложение в таргетната радионуклидна терапия.²

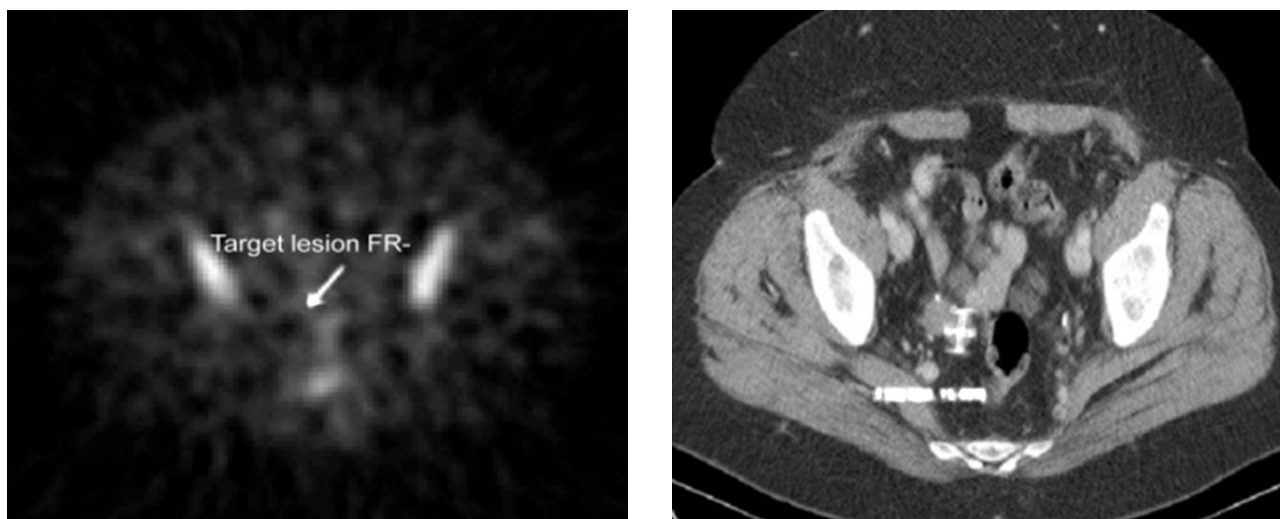
Терапевтични резултати с фолатни конюгати

През 2013 г. на годишния конгрес на SNMMI във Ванкувър, Канада, Phillip Kuo от университета на Аризона съобщи първи



Фигура 5. SPECT-СТ с ^{99m}Tc -EC20 позитивен образ на метастатичен ингвинален лимфен възел в ляво от ОК: FR(+) таргетна лезия.

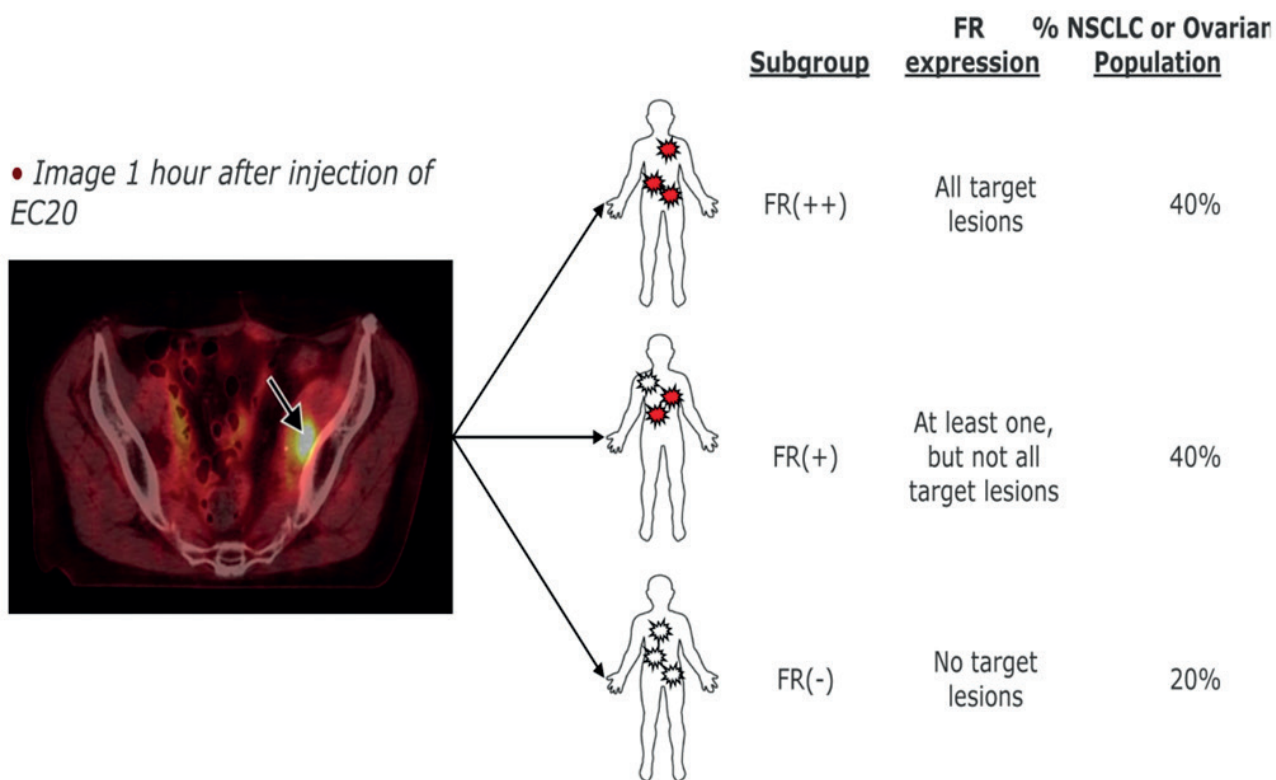
СПЕКТ-СТ С ^{99m}Tc -EC20 ПРИ ОВАРИАЛНИ ТУМОРИ



Фигура 6. СПЕКТ-СТ с ^{99m}Tc -EC20 негативен образ на метастатичен илиачен лимфен възел в дясно от ОК: FR(-) таргетна лезия.

резултати от клинично изпитване, проучващо значението на ^{99m}Tc -EC20 (*etarfolatide*) като агент за предопределяне ефикасността от провеждане на таргетна терапия с фо-

латни конюгати, един от които е *vintafolide* (EC145) дериват на Vinca Alcaloid.¹¹ Това изпитване съдържа две рамена: едното обхваща болни с рефрактен ОК, резистинтен



Фигура 7. Определяне на FR-статус в зависимост от степен на натрупване на въведения радиофармацевтик ^{99m}Tc -EC20: FR(++), FR(+) и FR(-).

Таблица 1. Сравнителен анализ на резултати при двете групи болни с FR++(100%) статус и FR+(10-90%) статус с авансирал ОК след таргетна терапия с vintafolide.

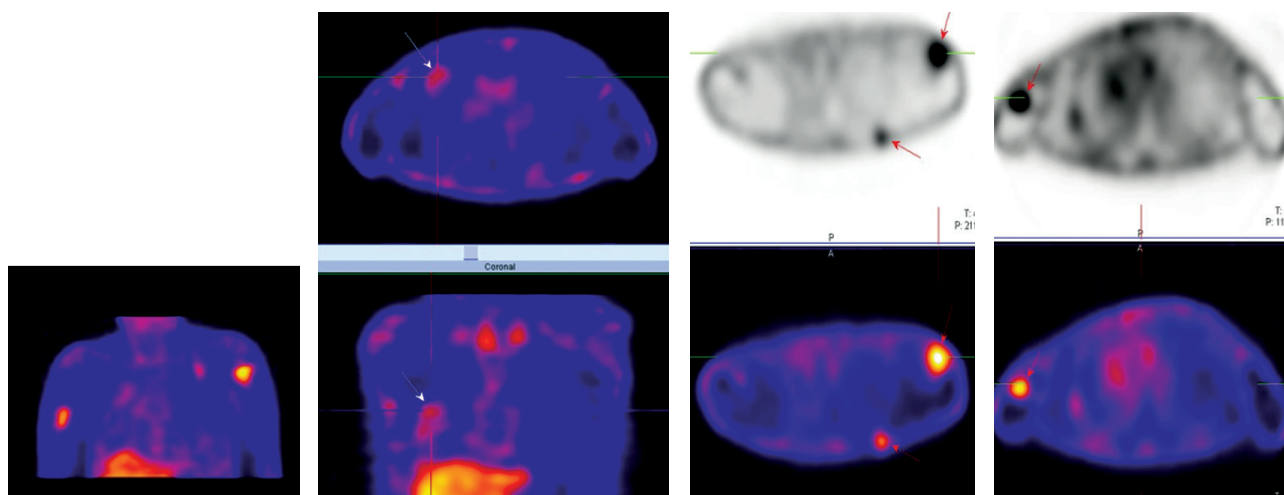
Изследвани параметри	FR (100%), n = 14	FR (10-90%), n = 23
DSR % (n)	57% (8)	36.4% (8)
PFS	15.2 седмици	7.4 седмици
OS	63.6 седмици	41.7 седмици

на лечение с платина, а второто – болни с авансирал NSCLC с предхождаща химиотерапия. Клиничният протокол за ОК включва провеждане на SPECT изследване с ^{99m}Tc-EC20 за визуализиране на предварително известни първични и вторични туморни формации преди провеждане на таргетна терапия. Натрупването на въведения радиофармацевтик в дадена лезия се отчита като позитивна (FR+), а липсата на фикасция – като негативна (FR-) (Фиг. 5, 6).

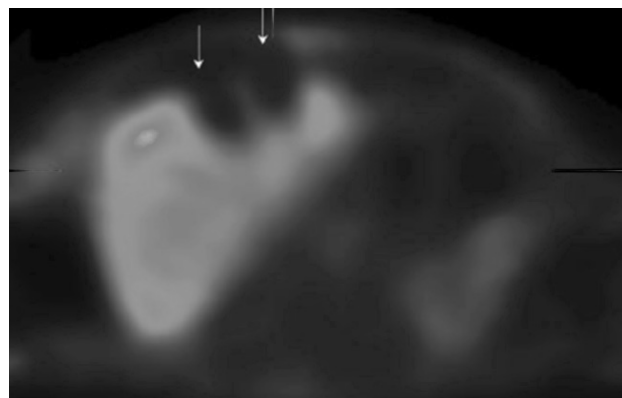
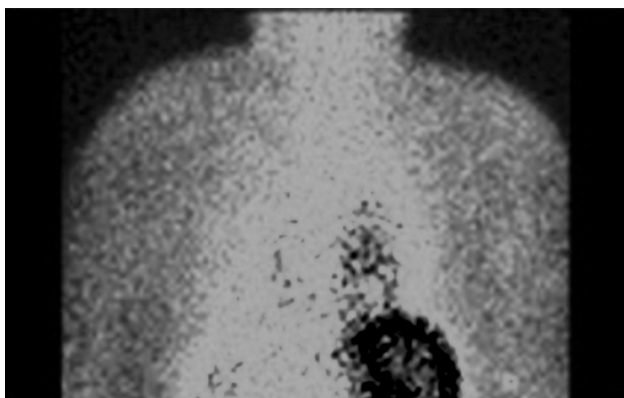
Известно е, че малки количества фолиева киселина стимулират по-висок процент на свързване на фолати с повърхностноклетъчно експресирани FR на туморна клетка. За повишаване на афинитета на FR към нискомолекулни дериватни конюгати се инжектират 0.5 ml свободна фолиева киселина няколко минути преди аплициране

на ^{99m}Tc-EC20. Данните от клиничното изпитване показват, при че при 40% от изследваната популацията се позитивират всички известни лезии, което се описва като FR(++) статус; при 40% се позитивират само част от туморните огнища – от една до 90%, но не всички, т.е. при тях фолатният рецепторен статус е FR(+), а при 20% не се визуализира нито една туморна формация или се регистрира отрицателен FR(-) статус (Фиг. 7).

Сравнени са терапевтичните резултати на двете групи болни: първата – с визуализиране на 100% от таргетните лезии (FR100%) и втората – с частично изобразени таргетни лезии (FR10-90%), при които е проведена терапия с vintafolide. Определен е процентът на болни от двете групи съответно с пълен терапевтичен отговор (complete response, CR), частичен отго-



Фигура 8. SPECT с ^{99m}Tc-EC20 позитивни образи на всички таргетни лезии – в десен бял дроб и костни вторични огнища: FR(++) 100% статус.



Фигура 9. СПЕКТ с ^{99m}Tc -ЕС20 позитивен образ на таргетна лезия в десен бял дроб и негативен образ на две вторични огнища в черен дроб: FR(+) 35% статус.

вор (partial response, PR), стабилна болест (stable disease, SD); от тези параметри се определя броят на пациентки с контролирана болест (disease control rate, DCR; $\text{DCR} = \text{CR} + \text{PR} + \text{SD}$), преживяемост без прогресия (progression-free survival, PFS) и обща преживяемост (overall survival, OS) след лечение с *vintafolide* (Табл. 1). Основният извод от получените резултати е, че само болни със 100% експресия на FR са подходящи за провеждане на таргетна терапия с фолатни деривати на Vinca Alkaloid.¹¹ Новият селективен радиофармацевтик ^{99m}Tc -ЕС20 има доказан клиничен потенциал за определяне на FR-статус при болни с авансирал ОК с оглед идентифициране на таргетна група със 100% позитивни FR-туморни формации за лечение с *vintafolide* (Фиг. 8, 9).¹²

Заклучение

Туморната визуализация с ^{99m}Tc -ЕС20, проведена на СПЕКТ-СТ камера, позволява детекция на лезии < 10 mm поради отлично качество на образа след корекция на разсеяното лъчение и подобрената разделителна способност на тези апарати. Чрез комбинираните СПЕКТ-СТ образи се получава информация за функционалния FR-статус на първичните и вторични огнища на ОК, съответно позитивен или негативен

сцинтиграфски образ, съчетан с КТ-данни за морфологията и локализацията на таргетните лезии, което е от съществено значение за определяне на терапевтичния подход.

ЛИТЕРАТУРА

1. Muller C, Schibli R. Folic acid conjugates for nuclear imaging of folate receptor-positive cancer. *J Nucl Med* 2011; 52: 1-4
2. Fisher RE, Siegel BL, Edell SL, et al. Exploratory study of ^{99m}Tc -ЕС20 imaging for identifying patients with folate receptor-positive solid tumors. *J Nucl Med* 2008; 49: 899-906
3. Reddy JA, Xu Le-Cun, Parker N, et al. Preclinical evaluation of ^{99m}Tc -ЕС20 for imaging folate receptor-positive tumors. *J Nucl Med* 2004; 45: 857-966
4. Toffoli G, Cernigoi C, Russo A, et al. Overexpression of folate binding protein in ovarian cancers. *Int J Cancer* 1997; 74: 193-198
5. Walters CL, Arend RC, Armstrong DK, et al. Folate and folate receptor alpha antagonists mechanism of action in ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2013; 131 (2): 493-498
6. Kalli KR, Oberg AL, Keeney GL, et al. Folate receptor alpha as a tumor target in epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2008; 108 (3): 619-626
7. van Dam GM, Themelis G, Crane LMA, et al. Intraoperative tumor-specific fluorescence imaging in ovarian cancer by folate receptor- α targeting: First in-human results. *Nature Medicine* 2011; 17: 1315-1319

8. Mathias CJ, Wang S, Waters DJ, Turek JJ, Low PS, Green MA. Indium-111-DTPA-Folate as a Potential Folate-Receptor-Targeted Radiopharmaceutical. *J Nucl Med*. 1998;39:1579–1585.
9. Siegel BA, Dehdashti F, Mutch DG, et al. Evaluation of 111In-DTPA-folate as a receptor-targeted diagnostic agent for ovarian cancer: Initial clinical results. *J Nucl Med* 2003; 44: 700-707
10. Guo W, Hinkle GH, Lee RJ. 99mTc-HYNIC-Folate: a novel receptor-based targeted radiopharmaceutical for tumor imaging. *J Nucl Med* 1999; 40: 1563-1569
11. Kuo P. 99mTc-Etarfolatide (EC20) SPECT Imaging for the identification of ovarian and non-small cell lung cancer patients who are most likely to benefit from folate-receptor-targeted agent Vintafolide (EC145). SNMMI 2013 Annual Meeting Abstract Book. *J Nucl Med* 2013, Suppl. 2, vol. 54
12. Symanowski JT, AH Maurer, RW Naumann, et al. Use of 99mTc-EC20 (a folate-targeted imaging agent) to predict response to therapy with EC145 (folate-targeted therapy) in advanced ovarian cancer. ASCO Annual Meeting 2010. *J Clin Oncol* 2010; 28: 15s (Suppl.; Abstr. 5034)

ИНТРАОПЕРАТИВНА ЦИТОПАТОЛОГИЧНА ДИАГНОСТИКА НА ПЕЛВИКО-ПЕРИТОНЕАЛЕН СМИВ И АСЦИТ ПРИ ОВАРИАЛНИ ТУМОРИ

проф. д-р Светлана Христова, дмн

Катедра по обща и клинична патология, УМБАЛ Александровска – София

ОБЗОР

Овариалният карцином и карциномът на Фалопиевата тръба се разпространява в коремната кухина чрез туморни импланти и/или истински метастази по перитонеума. Основно изискване към диагностичната цитология при първично диагностициран карцином на маточните аднекси е откриване на малигнени клетки в перитонеалната кухина, включващо изследване на пелвико-перитонеален смив, налична течност в пространството на Douglas (или асцит) и отпечатъци от диафрагмалните куполи. Микроскопската оценка на клетъчния състав е с важно значение за верификация на субклинични интраперитонеални импланти и метастази. Позитивна цитологична находка най-често се асоциира със серозни и ендометриоидни карциноми и тумори с ниска степен на диференциация (G2-3). Изследването има стойност както при първично хирургично (клинично) стадиране, така и при вторични оперативни интервенции за оценка на рецидиви и терапевтичен ефект.

Увод

Цитопатологично изследване върху материали от пелвико-перитонеален смив, асцит или отпечаткова цитология от диафрагмални куполи е метод на избор за диагностика и стадиране на неопластични процеси, развиващи се от органи в коремната кухина. Ангажирането на коремницата и наличието на необичайни за нормалния клетъчен състав (мезотел) елементи се наблюдава при различни патологични процеси – доброкачествени и злокачествени, първични или вторични. Това разнообразие рефлектира към трудностите

в цитологичната диференциална диагноза между първични тумори на женска полова система – яйчник/Фалопиева тръба, цервикален карцином, първични перитонеални и ретроперитонеални тумори, карциноми с произход от други коремни органи, вкл. стомах, панкреас, колон-ректум (Табл. 1).¹

Основните принципи за приложението на перитонеален лаваж са свързани с: (1) стадиране на овариални и други карциноми с произход от женска полова система; (2) откриване на окултен карцином в хода на лапаротомия/лапароскопия при неясни клинични находки; (3) проследяване на вече

Таблица 1. Патологични процеси в коремната кухина с епителен произход, изискващи цитопатологична диференциална диагноза.

Доброкачествени процеси	Неоплазми, вкл. карциноми
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Възпаление (перитонит) ▪ Реактивен и пролиферативен мезотел ▪ Перитонеални инклузионни кисти ▪ Ендосалпингоза ▪ Ендометриоза 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Гранични серозни овариални тумори ▪ Малигнени овариални/тубарни тумори ▪ Карциноми на маточна шийка и матка ▪ Първични серозни перитонеални тумори – гранични и карциноми ▪ Негинекологични епителни неоплазми: гастроинтестинален тракт, мезотелиом ▪ Ретроперитонеални тумори

диагностициран карцином при вторични хирургични процедури; (4) оценка на клетъчни промени след проведена химио/лъчетерапия.¹⁻³

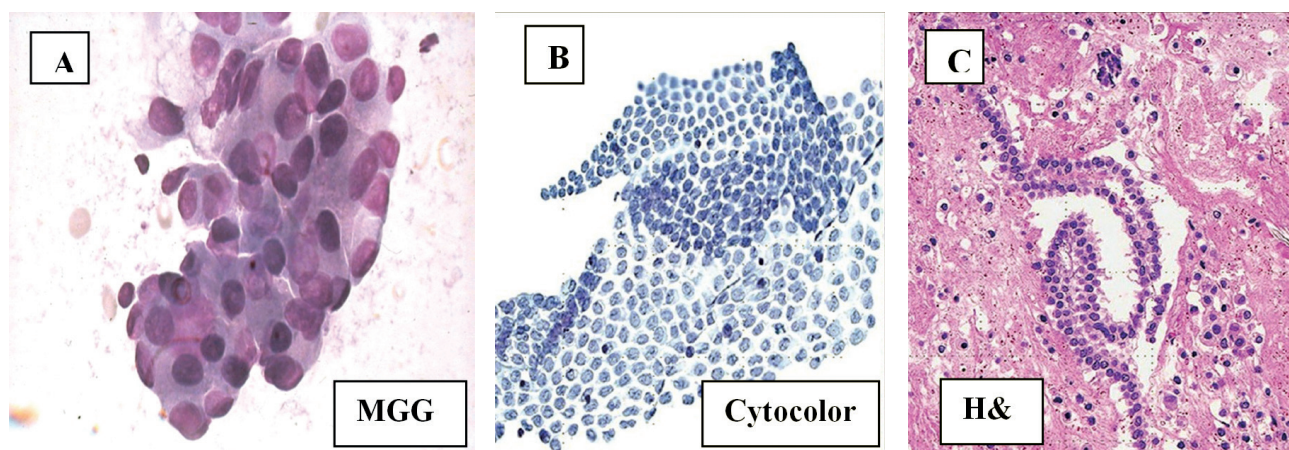
За първи път методът е въведен през 1956 г., а от 1975 г. е включен като задължителна част от клиничното стадиране според стандартите на FIGO.^{4,5}

Характеристика на клетъчния състав при доброкачествени процеси

В материалите за цитологично изследване обичайно преобладават клетки, произлизащи от коремницата: десквамирани дегенеративни и пролифериращи мезотелни клетки, макрофаги/хистиоцити, епителни клетки или клетъчни фрагменти от доброкачествени процеси, понякога – детритни материи с калцификати или истински псамомни телца. Прибавен възпалителен процес (вкл. при неоплазми) с наличие на неутрофилни левкоцити често води до вторични дегенеративни клетъчни промени и диагностична несигурност.

Мезотелни клетки. Представят се под формата на единични клетки или пластове от полигонални клетки с ясни граници (тип „пчелна пита”). Те са със среден размер, до-

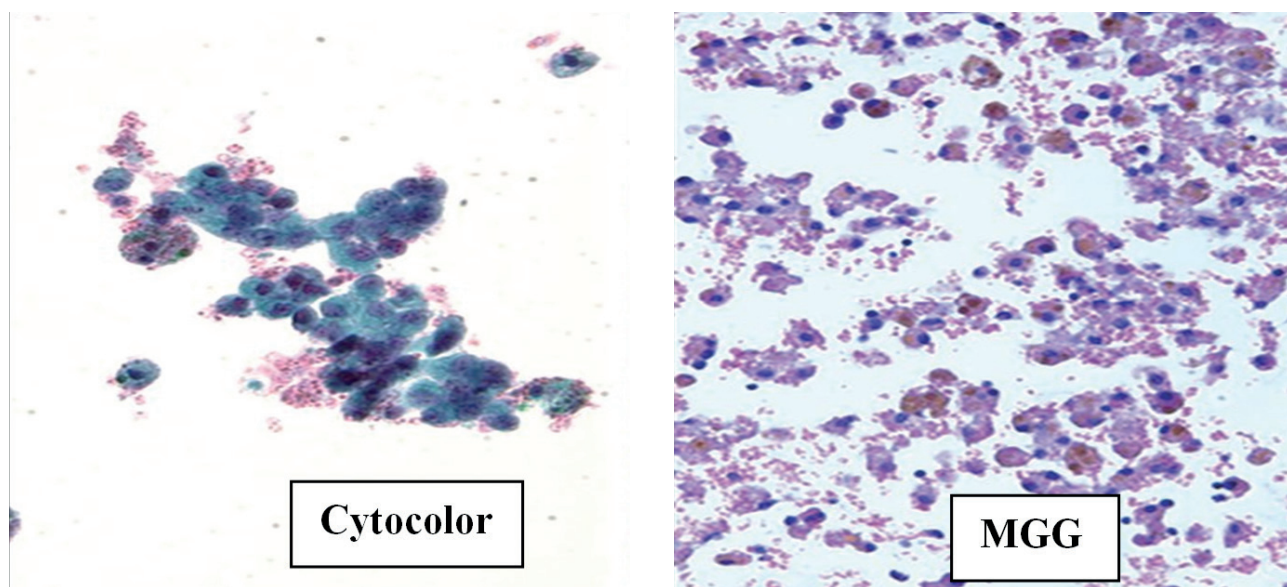
бре представена базофилна цитоплазма, централно или леко периферно разположено ядро с фин хроматинов строеж при оцветяване по MGG. По правило не се визуализират нуклеоли; ако са налични, те са единични, централно разположени, малки по размери и правилни по форма. Дегенеративните мезотелни клетки са с по-широки светли или вакуолизирани цитоплазми. Артефактни клетъчни промени, определящи диагностични затруднения, често се наблюдават при смивове, извършени чрез разтвори с високи температура или рН. Пролиферативният мезотел оформя относително плътни групи с централно ориентирани ядра (Фиг. 1). Възможно е наличие на дву- и многоядрени клетки. Регенерацията и пролоферацията се осъществява чрез клетъчно делене, но макар и рядко се наблюдават единични митози. Реактивни промени в мезотелните клетки изискват прецизна диференциална диагноза между обикновена и атипична мезотелна хиперплазия, перитонеални инклузионни кисти и неопластични процеси – аденокарцином, мезотелиом.^{2, 6-8} Би могло да се открият и епителни клетки, произлизащи от руптурирани инклузионни кисти на яйчник/маточни тръби, огнища на едометриоза/ендосалпингоза или дори нормален тубарен епител.



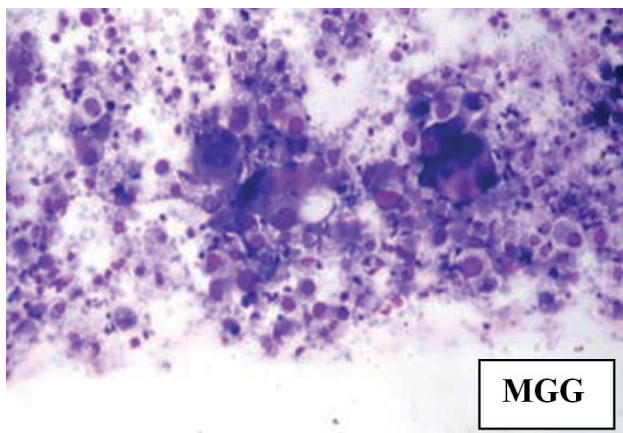
Фигура 1. Мезотелни клетки в перитонеален смив: А-В – цитология, С – парафинов блок от центрофугиран материал (cell-bloc).

Ендометриоза. Тя е рядко наблюдаван доброкачествен процес, свързан с ектопия на ендометриална тъкан (жлези плюс строма) в перитонеална кухина и/или коремни органи. Честотата е 10-15% при жени в репродуктивна възраст. В цитологични препарати ендометриалната клетъчна компонента се представя под форма на групи и повлекла от кръгли или цилиндрични епителни клетки с централно или периферно разположено ядро. Наличие на вретеновидни по форма стромни клетки е рядко. Фоновата клетъчна популация включва хемосидерофаги и хемолизирана кръв (Фиг. 2).^{1, 2, 9, 10}

Ендосалингоза. Това е рядко развиващ се патологичен процес, проявяващ се под форма на ектопични мултикистични формации, ангажиращи аднекси, Дъгласово пространство или парааортални лимфни възли. Цитологично се представя с нисък целуларитет под форма на плътни клетъчни агрегати или псевдопапиларни структури, изградени от дребни по размери монотонни кубоидални или цилиндриформени клетки с оскъдна базофилна цитоплазма, малки ядра с плътен хроматинов строеж.⁹⁻¹¹



Фигура 2. Едометриоза. Комплекси от епителни клетки сред хемосидерофари.



Фигура 3. Псамомни телца.

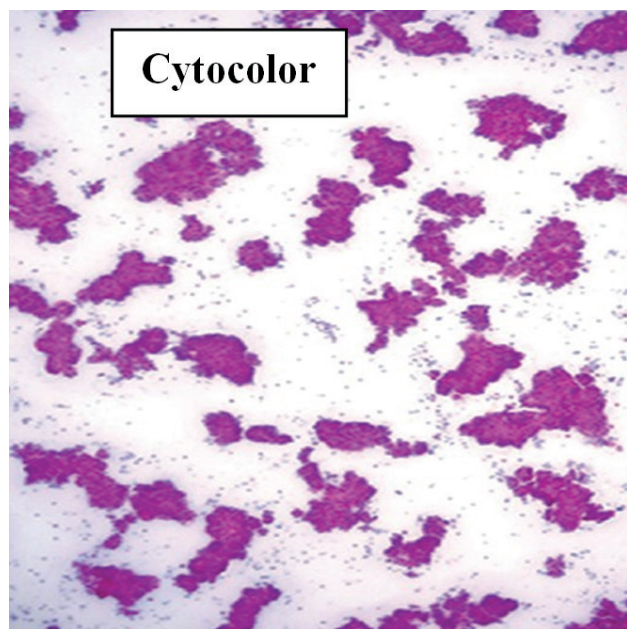
Псамомни телца. Представяват сферични ламеларни калциеви отлагания. Най-добре се визуализират при оцветяване по Papanicolaou (Cyticolor) под форма на червени структури. По MGG се оцветяват в синьо (Фиг. 3). Откриват се в 15-20% от случаите и могат да са асоциирани както с доброкачествени, така и с малигнени процеси. Няма самостоятелно диагностично значение и трябва да се оценяват спрямо състава на клетъчните популации. Макар и рядко са налични при мезотелна хиперплазия, ендосалпингоза, овариален цистаденом и аденофибром. По-често се наблюдават при папиларни серозни овариални карциноми и по изключение – при ендометроиден карцином.^{2, 6, 10, 12}

При неопластични процеси

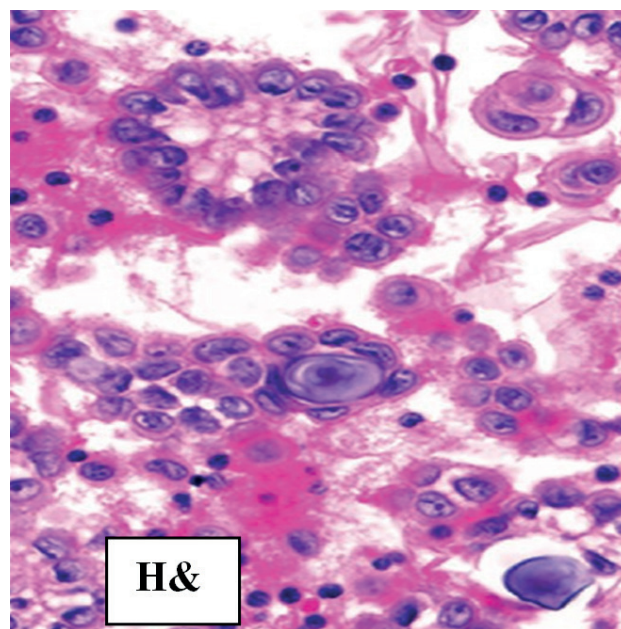
Гранични серозни овариални тумори (ГСОТ)/серозни неоплазми с нисък малигнен потенциал. Представяват около 10-20% от всички епителни овариални тумори, като в две трети от случаите са двустранни. Ангажиране на перитонеума под формата на импланти се наблюдава в над 35%; това определя и позитивни цитологични находки при 30-40% от ГСОТ. От друга страна, има проучвания, определящи широк диапазон на честота на негативна цитология (20% до 85%)

при дисеминирано перитонеално разпространение. Фалшиво позитивните цитологични интерпретации са около 16-23%.^{13, 14} Разнопосочните данни и резултати се обуславят от липса на добре дефинирани критерии.⁶ Цитограмите при ГСОТ са с разнообразен целуларитет: на фона на мезотелна популация се намират папилоподобни епителни групи от леко полиморфни дребни клетки с ясни граници, мономорфни ядра и базофилна цитопазма. Често се намират псамомни телца. Само на цитологично ниво диференциалната диагноза с карцином е невъзможна. Находките трябва да се интерпретират в корелация с хистологичното изследване. Приема се че наличието на туморни клетки в перитонеален смив при ГСОТ има неблагоприятна прогноза.^{10, 13-15}

Серозен карцином. Най-честият овариален епителен тумор, развиващ се в пето-шесто десетилетие, представлява хетерогенна група неоплазми с различна патогенеза, морфология и прогноза. Цитологично се характеризира с плътни, дори триизмерни папилоподобни структури от монотонни атипични клетки с хиперхромни ядра и добре видими нуклеоли. Папилите са големи или дребни (микропапиларен вариант). При по-високо диференцираните форми ядрата са периферно разположени, оформяйки фигура, подобна на капина (Фиг. 4). При ниско диференцирани варианти преобладават поединично разположени полиморфни клетки с изразен ядрен полиморфизъм и големи нуклеоли, понякога с дребновакуолизирани цитоплазми, заедно с недобре оформени групи от атипични клетки (Фиг. 5). Срещат се и многоядрени форми. Цитограмите са подчертано хиперцелуларни.¹⁶⁻¹⁹ Равнозначна е цитологичната находка и при първичи серозни перитонеални тумори с произход от Müller-ов епител, категоризирани през 1993 г. като екстрагонаден вариант.²⁰



Cytocolor



H&

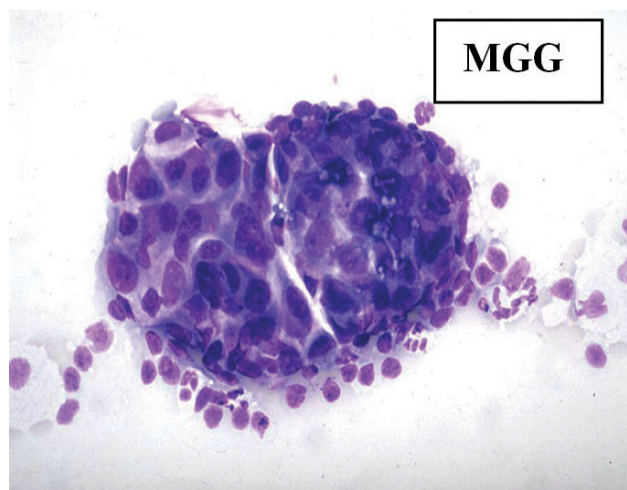
Фигура 4. Високодиференциран серозен папиларен аденокарцином.

Муцинозни тумори. Честота им е около 3%. Често са асоциирани със синдром на *Peutz-Jeghers*. Повечето са бенигнени, а част от тях са с гранична малигненост и в единични случаи – карциноми. Морфологично са от ендоцервикален или интестинален тип с интрацелуларна продукция на слуз. При смив от Дъгласовото пространство се представят от групи туморни клетки с широки, вакуолизирани, PAS-позитивни

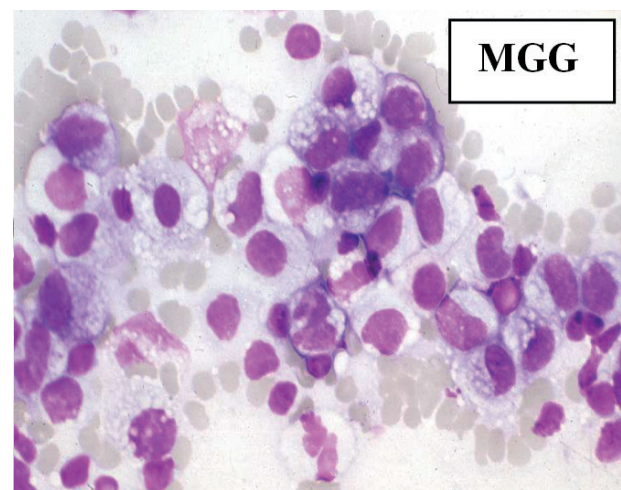
цитоплазми. Диференциалната диагноза включва герминативноклетъчни тумори и метастатични муцинозни аденокарциноми (апендикс, колон, панкреас).^{1, 2, 18}

Повторно цитологично изследване при рецидив след химио-/лъчетерапия

Препоръчва се при следните случаи:
(1) радикало оперирани пациентки за оцен-



MGG



MGG

Фигура 5. Нискодиференциран серозен аденокарцином.

ка на проведена терапия, (2) нерадикална тумор-редуцираща хирургична интервенция или (3) прогресия на туморния процес. Диагностичните цитологични проблеми са свързани с разпознаване на вторични клетъчни промени в мезотелните клетки, обусловени от проведената терапия. Те се проявяват с еозинофилна цитоплазма, увеличаване на размера на клетките и ядрата, поява на хромоцентрове или нуклеоли.^{2, 4}

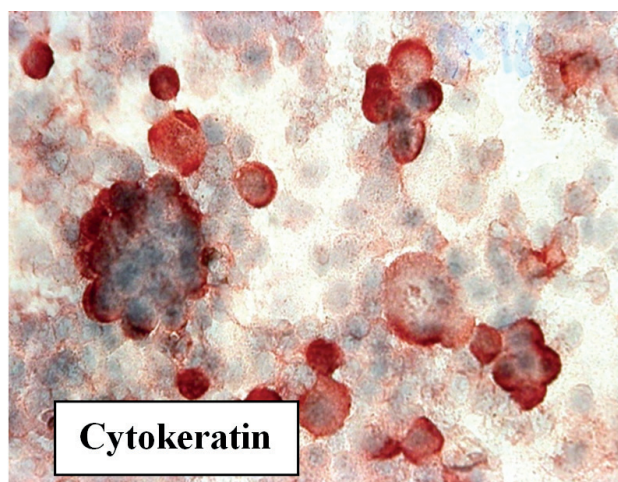
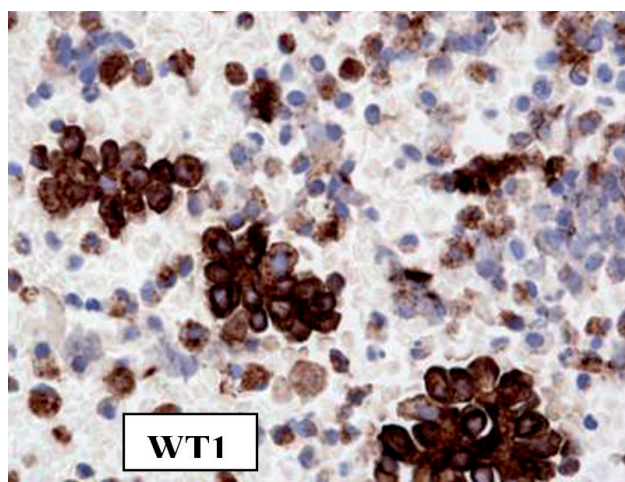
Имунохистохимични изследвания (ИХХ)

Провеждат се за диференциална диагноза между реактивен мезотел/мезотелиом, овариални/тубарни карциноми и други, локализирани в коремна кухина. Може да бъдат осъществени върху цитологични препарати или т.нар. клетъчни блокове от центрифугиран материал.^{18, 21} Хиперпластичните мезотелни клетки са позитивни за calretinin, CK5/6, WT1 (Wilm's tumor 1), D2-40 и са негативни за СЕА, МОС31 и Вег-Ер4. Тъй като и повърхностният овариален епител е calretinin-позитивен, ИХХ-резултат трябва внимателно да се интерпретира в съответствие с клиничните данни. Овариалните тумори по правило са ER/PrR- и CK7-позитивни. Серозните карциноми

експресират p53, p16, WT1, CA125 и PAX8 при негативност за CK20 (Фиг. 6). В някои случаи се установява реактивност за CK5/6 и D2-40. Муцинозните тумори от интестинален тип се представят с ИХХ-профил, подобен на колоректален карцином.^{18, 22}

Заклучение

Чувствителността на цитологичния метод за разпознаване на интраабдоминално разпространение при овариални/тубарни неоплазми е сравнително ниска и има относителна самостоятелна стойност. Диагностичната оценка върху интраоперативно добит материал е в зависимост от много фактори: (1) на първо място е изискването да няма „замърсяване“ по време на оперативна интервенция; (2) зависи от начина на извършване на пелвико-перитонеален смив; (3) от адекватна и своевременно лабораторна обработка на материала; (4) от морфологичната характеристика и биологичното поведение на неоплазиите; (5) от добрия морфологичен опит на изследващия цитопатолог; (6) предоставяне на пълни и адекватни клинични данни и сравнение с хистологичната находка. Неизпълнението на тези изисквания води до фалшиво негативни или фалшиво позитивни оценки. Методът има са-



Фигура 6. Имунохистохимично маркиране на серозен папиларен ОК върху цитологичен материал.

мостоятелно диагностично и прогностично значение при хистологично доказан ОК без интраоперативно видими перитонеални импланти/метастази, както и за проследяване на хода на болестта при повторна лапароскопия след лечение, при липса на клинични и биохимични данни за рецидив и прогресия.

ЛИТЕРАТУРА

- Rodriguez EF, Monaco SE, Khalbuss W, et al. Abdominopelvic washings: A comprehensive review. *CytoJournal*; 2013; 10:7. doi: 10.4103/1742-6413.111080
- Koss LG. Cytology of peritoneal washings in Diagnostic cytology and its histopathologic bases, 4th ed., vol.1; 1992; 618-643
- Zchwartz PE, Zheng W. Neoadjuvant chemotherapy for advanced ovarian cancer: the role of cytology in pretreatment diagnosis. *Gynecol Oncol*; 2003, 90: 644-650
- Keettel WC, Elkins HG. Experience with radioactive colloidal gold in the treatment of ovarian carcinoma. *Am J Obstet Gynecol*; 1956; 71: 553-568
- Day TG Jr, Smith JP. Diagnosis and staging of ovarian carcinoma. *Semin Oncol* 1975; 2: 217-222
- De May R. The art and science of cytopathology, 2nd ed, Vol. 1. Chicago: American Society of Clinical Pathology Press; 2012
- Вълков И., Топов Я. Изливи в телесните кухини. В "Цитологична диагностика". Изд. МФ, 1989, стр. 140-165
- Christova S, Valkov I. Criteria in the discrimination of proliferating mesothelial and cancer cells in body cavity effusions. 18th Eur Congr Cytol, Leipzig, Sept 11-17, 1990
- Shield P. Peritoneal washing cytology. *Cytopathology* 2004; 15: 131-141
- Zuna RE, Mitchell ML. Cytologic findings in peritoneal washings associated with benign gynecologic disease. *Acta Cytol* 1988; 32: 139-147
- Sneige H, Marilyn A, Dawlett CT, et al. Endosalpingiosis in peritoneal washings in women with benign gynecologic conditions Thirty-eight cases confirmed with paired box-8 immunohistochemical staining and correlation with surgical biopsy findings. *Cancer Cytopathology* 2013; 121 (10): 582-590
- Pantanowitz L, Otis CN, Goulart RA. Cytologic findings of psammocarcinoma in peritoneal washings. *Acta Cytol* 2009; 53: 263-267
- Tropé CG, Kaern J, Davidson B. Borderline ovarian tumours. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2012; 26: 325-336
- Sneige N, Thomison JB, Malpica A, et al. Peritoneal washing cytologic analysis of ovarian serous tumors of low malignant potential to detect peritoneal implants and predict clinical outcome. *Cancer Cytopathol* 2012; 120: 238-244
- Zuna RE, Behrens A. Peritoneal washing cytology in gynecologic cancers. Long-term follow-up of 355 patients. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 980-987
- Mathur SR. Ovarian Cancer: Role of Cytology. *Ind. J Med&Ped Oncol* 2007; 27 (Suppl. 1): 5
- Karoo R, Lloyd T, Garcea GH, et al. How valuable is ascitic cytology in the detection and management of malignancy? *Postgrad Med J* 2003; 79: 292-294
- Oscar L. Challenges in the interpretation of peritoneal cytologic specimens. *Arch Pathol Lab Med* 2009; 133: 739-742
- Alli PM, Ali SZ. Micropapillary serous carcinoma of the ovary. Cytomorphologic characteristics in peritoneal/pelvic washings. *Cancer Cytopathology* 2002; 96: 135-139
- Bloss JD, Liao SY, Buller RE, et al. Extraovarian peritoneal serous papillary carcinoma: A case-control retrospective comparison to papillary adenocarcinoma of the ovary. *Gynecol Oncol* 1993; 50: 347-351
- Christova S, Valkov I. Diff-Quik staining as a screening method for immunocytochemistry application in body cavity effusion cytology. *Bulg-German Symp Diagn Cytol*, Varna, Oct 13-15, 1989, Abs. E7
- Ionescu DN, Nguyen G-K. Peritoneal and pelvic washings. In: Essentials fluid cytology, ISBN: 978-0-9780929-3-1, 2009; pp. 60-71
- Barnetson RJ, Burnett RA, Downie I, et al. Immunohistochemical analysis of peritoneal mesothelioma and primary and secondary serous carcinoma of the peritoneum: Antibodies to estrogen and progesterone receptors are useful. *Am J Clin Pathol* 2006; 125: 67-76
- Comin CE, Saieva C, Messerini L. H-caldesmon, calretinin, estrogen receptor, and Ber-EP4: A useful combination of immunohistochemical markers for differentiating epithelioid peritoneal mesothelioma from serous papillary carcinoma of the ovary. *Am J Surg Pathol* 2007; 31: 1139-1148
- McCluggage WG. Immunohistochemistry in the distinction between primary and metastatic ovarian mucinous neoplasms. *J Clin Pathol* 2012; 65: 596-600

ХИРУРГИЧНИ СТРАТЕГИИ ПРИ ПЪРВИЧНО РАННИ ОВАРИАЛНИ ТУМОРИ – ХИСТОЛОГИЧНО БАЗИРАН ПОДХОД

проф. д-р Виктор Златков, дмн¹

доц. д-р Петя Костова, дм²

¹СБАЛАГ *Майчин дом* – София

²Клиника по гинекология, СБАЛО – София

ОБЗОР

Овариалните тумори са хетерогенна група, чиито представители се различават по морфологичен строеж и биологични характеристики. Статията анализира хистологичните варианти на епителни и неепителни овариални тумори и свързаните с тях прогностични и рискови фактори. Морфологията се разглежда като главна предпоставка за избор на хирургични стратегии с всички параметри на оптимална циторедукция или органосъхраняващи операции.

Увод

Овариалните тумори са хетерогенна група, чиито представители се различават по морфологичния си строеж и биологичната си характеристика. Многообразието в хистогенезата се дължи на особеностите на яйчниковата тъкан, всяка от които има различен по степен плурипотентен потенциал за развитие. Същевременно яйчникът е обичайно място за метастазиране на тумори от съседни органи.

За България (2011 г.) овариалният карцином (ОК) заема трето място в структурата на гинекологичните неоплазии с честота 23.69% и е на пето място в общата онкологична заболяемост при жени (5.3%). Новазаболелите са 761, а починалите – 399.¹ В Европа (2012 г.) новите случаи с ОК са

65 538 при 42 704 починали жени, като болестта е петата по честота при онкологично болни жени и четвърта причина за смърт сред тях. Рискът за развитие на болестта е 1:54. Тези данни варират за различни райони на континента, като най-висока честота се регистрира в Северна Европа.²

Злокачествените и туморите с гранична малигненост са около 20% от всички неоплазии. Тяхната относителна честота, сравнена с доброкачествени тумори, нараства от 1:10 във възрастта до 40 години до 1:3 при жени над 40 години (главно тези в менопауза).³

Патологична класификация на овариални тумори

Независимо от многото опити за създаване на единна и приемлива класификация, налице са значими трудности за об-

хващането на всички туморни процеси на яйчника. В тази връзка все още водеща е класификацията на СЗО от 1973 г., която се базира на хистологичния произход, морфологията и биологичното поведение на туморите, като всеки от тях показва три степени на диференциация: доброкачествена, гранична и злокачествена.

С най-голяма честота и клинично значение според тяхната хистология имат основно три категории овариални неоплазии (Фиг. 1): от повърхностен епител (епително-стромални тумори), от мезенхим (туморите на половата връв) и от герминативни клетки (герминативно-клетъчни тумори).

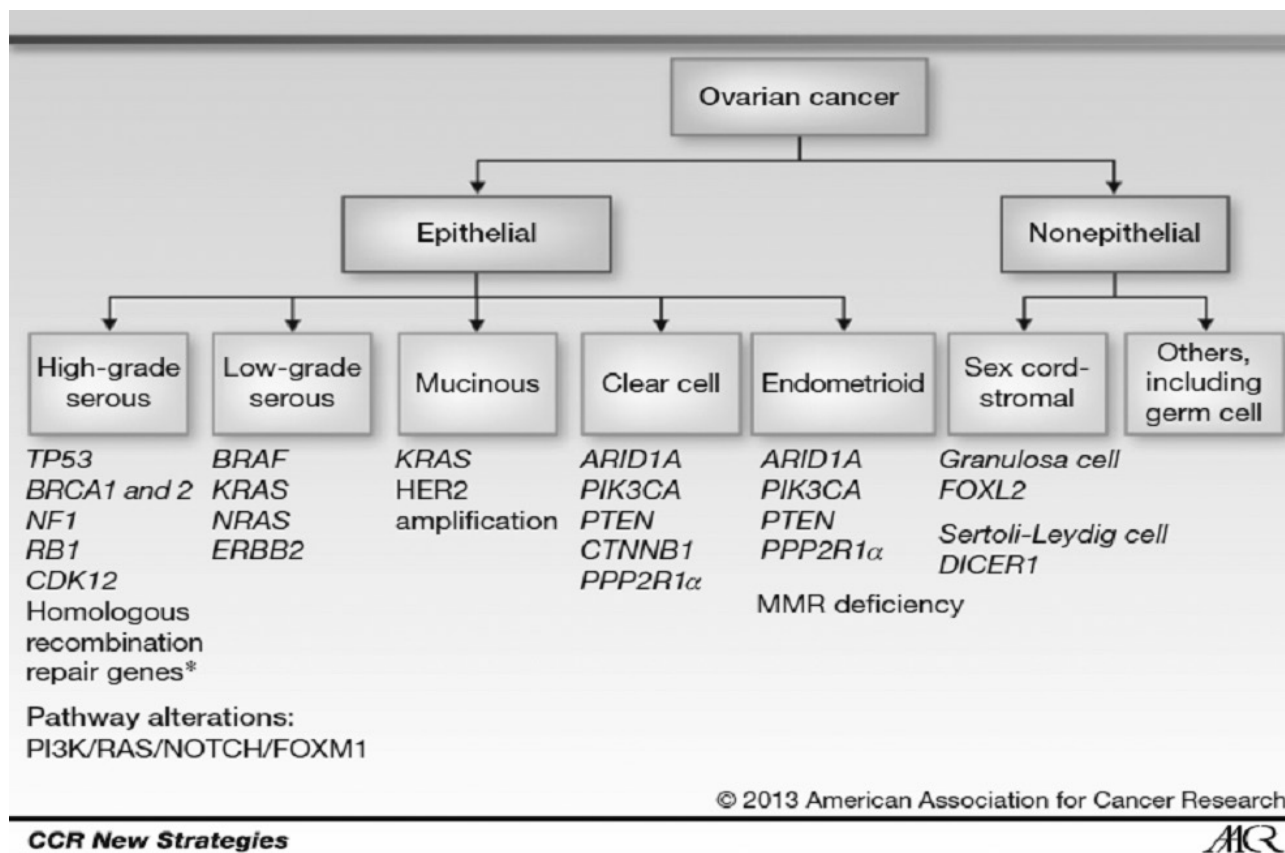
Злокачествени тумори от повърхностния епител (епително-стромални тумори). Това са тумори с произход от повърхностен епител и включват различно количество специализирана овариална строма. Представяват две трети от всички овариални тумори и 90% от злокачествените овариални тумори, като първично ранните ОК са 20% от всички.⁴ Овариалните тумори, включително и

злокачествените, могат да имат разнообразна големина, форма и консистенция. Поради мястото на нарастване на тумора (свободна коремна кухина) те могат да бъдат както с минимални, така и с гигантски размери. Тяхната консистенция варира от кистозна до солидна с хрущялна плътност в зависимост от преобладаващата компонента. Техните основни категории са: серозни, муцинозни, ендометроидни, светлоклетъчни и *Brenner*-ови тип карцином. Като смесени се определят тези епителни карциноми, при които са налице повече от две от петте основни типа, а недиференцирните са тези, които не могат да бъдат класифицирани.

Покривният епител на яйчника е свързан по произход с ембрионалния епител на *Müller*-овата система, което предполага известни прилики на клетките с други епителни тумори. Така например серозните овариални тумори показват тубарен тип диференциация на клетките. Ендометроидните са близки с клетките на ендометриума, а муцинозните – с чревния или цервикален тип диференци-



Фигура 1. Хистогенеза на овариални неоплазии.



Фигура 2. Хистологични субтипове при овариален карцином в зависимост от асоциираните мутации и/или клетъчни аберации.

ация. Днес се приема, че светлоклетъчните (мезонефроидни) карциноми, *Brenner*-овите тумори и смесените малигнени мезодермални тумори са също от епителен произход и възникват по хода на *Müller*-овата система.

Описаните хистотипове на тумори могат да бъдат доброкачествени, гранични и злокачествени. При малигнените варианти в един и същи хистологичен тип и стадий се отчитат разлики на молекулярно и генетично ниво в зависимост от мутациите и молекулярните аберации (Фиг. 2).⁵ Важно значение има степента на патологична диференциация, която ги разделя на високо (G1), умерено (G2) и слабо диференцирани (G3), като експресията на туморни маркери се асоциира с хистологичния субтип повече, отколкото със стадия.

Серозен овариален карцином. Понастоящем се приема, че серозния ОК може да се раздели на базата на морфологични и биологични критерии на два различни подвида: високо и нискодиференциран.

Ниско диференциран серозен ОК. Това е преобладаващ тип при серозни карциноми. Засяга жени в менопауза, като най-често е в авансирал стадий и с високи стойности на туморния маркер СА125. При една трета от случаите в стадий I и в две трети от авансиралите стадии туморите са двустранни. Те могат да са кистични, но преобладават солидни некротични туморни маси. Микроскопски ниско диференцираните тумори са изградени от клетки с подчертано плеоморфни ядра с висока митотична активност и атипични митози. Те са подредени в клетъч-

ни папили около фиброваскуларна строма, glandуларни структури или солидни повлека в неясна или дезмопластична строма. Често се установяват псамомни телца, които не са типични само за този вид тумори. Обикновено е налице изявена деструктивна стромна инвазия.

Посочва се, че имунохистохимичните маркери, имащи значение за диференциалната диагноза, са: цитокератини (СК7 и СК20), WT1, СА125, някои хормонални рецептори и калретинина (vit. D-зависим калций-свързан протеин). При нискодиференциран тип цитокератините (СК7+/СК20-) са както при останалите първични епителни овариални тумори, което ги отличава от туморите с дебелочревен произход (СК7-/СК20+). Маркерът WT1 (Wilm's tumor suppressor gene 1) е важен за диференциране от серозен карцином с маточен произход, при който поведението е напълно различно и в прогностичен план обичайно е химиорезистентен. При нискодиференциран тип WT1 е позитивен, докато при серозен карцином с маточен произход е негативен. Посоченият маркер е позитивен и при тумори с мезотелиален произход, поради което се изследва калретинина и други специфични мезотелиални маркери.³

Високо диференциран серозен овариален карцином. Тези тумори най-често са кистозни, с папиларни структури по вътрешна или външна повърхност на капсулата. Рядко могат да се представят като повърхностни мекотъканни маси. Хистологично се характеризират като комплекс от добре диференцирани папиларни структури, морфологично са по-близки до тубарен епител, за разлика от нискодиференциран тип. Туморните клетки са от цилиндричен тип, като ядрата показват слаба до умерена атипия. Митотичната активност е ниска и не се наблюдават атипични митози. Типът на инфилтрация е слабо изразен и е под форма на

конфлуиращи участъци на микропапиларен растеж. Установява се наличие на псамомни телца, които, ако са над 75%, го класифицират като псамокарцином. Имунохистохимичните маркери са като тези при нискодиференциран, но допълнително е налице висока експресия на p53, HER2 и p16.³

Ендометриоиден овариален карцином. Най-често първичните ендометриодни овариални неоплазми са карциноми; тяхната асоциация с ендометриоза се установява в 25% от случаите. При други 15-20%, предимно при по-млади пациентки, се намира синхронен ендометриален карцином или различим метастатичен карцином от ендометриум, или друг независим синхронен тумор. В тези случаи и двата тумора са добре диференцирани, с ниска степен на злокачественост и отсъствие на дълбока миометрална или съдова инвазия.³ Макроскопски са солидни и кистични, като в 30% от случаите са двустранни. Хистологично са идентични с ендометриален карцином: съставени са от жлези с линейно подреден висок цилиндричен епител с различна степен на плоскоклетъчна диференциация. Имунохистохимичните маркери показват позитивно оцветяване както за виментин (vimentin), цитокератин или епителен мембранен антиген, така също и за хормонални естрогенни или прогестеронови рецептори.³

Муцинозен овариален карцином. Честота на първичните муцинозни ОК, заедно с тези с гранична малигненост, е около 5% от всички овариални неоплазми, като карциномите леко преобладават. Макроскопски те са най-големите овариални тумори, едностранни, с многокамерни кисти и разнообразни по размер солидни участъци. На разрез муцинът е с желатинозен вид и може да бъде некротичен. Микроскопски белезите на инвазия се разпространяват в широчина и дълбочина, като най-често се установява клетъчна диференциация от чревен, по-ряд-

ХИРУРГИЧНИ СТРАТЕГИИ ПРИ ПЪРВИЧНО РАННИ ОВАРИАЛНИ ТУМОРИ

Таблица 1. Рискови и прогностични фактори при овариален карцином.

Фактори	Позитивни	Негативни
Рискови	Орални контрацептиви Прогестини Кърмене Бременност Лигиране на маточните тръби	Фамилна генетична предиспозиция Нулипаритет и инфертилитет Анамнеза за карцином на гърда
Прогностични	Хистология с нисък малигнен потенциал Ранен стадий (стадии I-II по FIGO) Оптимална циторедукция под 1 cm Пълна хистологична ремисия Мутация на <i>BRCA1/2</i>	Светлоклетъчен тип Паренхимни метастази Ангиогенен фенотип HER2-Neu-амплификация

ко от ендощервикален тип. Туморните маркери се асоциират с нарастване на СА19-9, СЕА и леко до умерено увеличение на СА 125. Серумният инхибин може също да нарастне, когато тези тумори показват ендокринна секреция от стромална инвазия.³ Най-важна диагностична задача е да се изключи метастатичен колоректален карцином, което се осъществява чрез морфологична находка, двустранност на туморите, размери под 10 cm, външна инфилтрация и характерен профил на туморни маркери (СК7-/СК20+).

Светлоклетъчен овариален карцином. Днес се приема, че светлоклетъчните тумори възникват по хода на Müller-овата система, като точният патогенетичен механизъм не е ясен, още повече, че овариалният светлоклетъчен карцином в една трета от случаите се асоциира с ендометриозна болест. Макроскопски често са едностранни, с „шоколадово” съдържимо, макар че могат да са изцяло солидни. Хистологично са съставени от типични клетки с обилна светла цитоплазма и ясно различим контур, подредени в тубо-папиларен рисунък с хиалинизиран център. Имунохистохимичните маркери са необходими за различаване от групата на герминативноклетъчните тумори, като ендодермалния синусов (yolk sac ту-

мор) и дисгерминома, особено при жени под 40-годишна възраст. Светлоклетъчният ОК е позитивен за цитокератини – ЕМА и Leu-M1 и негативен за маркерите AFP и PLAP, които са позитивни за посочените герминативноклетъчни тумори.³

Други смесени и недиференцирани карциноми. При смесени епителни карциноми наличието на недиференцирана компонента (най-малко в 5% от оценените по-лега) показва тенденция за лоша прогноза.³

Рискови и прогностични фактори

Средната възраст, при която най-често се диагностицират ОК, е 60 години. Все пак налице е тенденция ранните стадии да се откриват в по-млада възраст. Най-общо рисковите и прогностични фактори според еволюцията на болестта могат да се разделят на позитивни и негативни (Табл. 1).⁶

В клиничен аспект благоприятни прогностични фактори са: диагностицирането в по-ранен стадий, млада възраст, добро общо състояние, хистология изключваща муцинозни и светлоклетъчни карциноми; висока диференциация на тумора и липса на положителен асцит

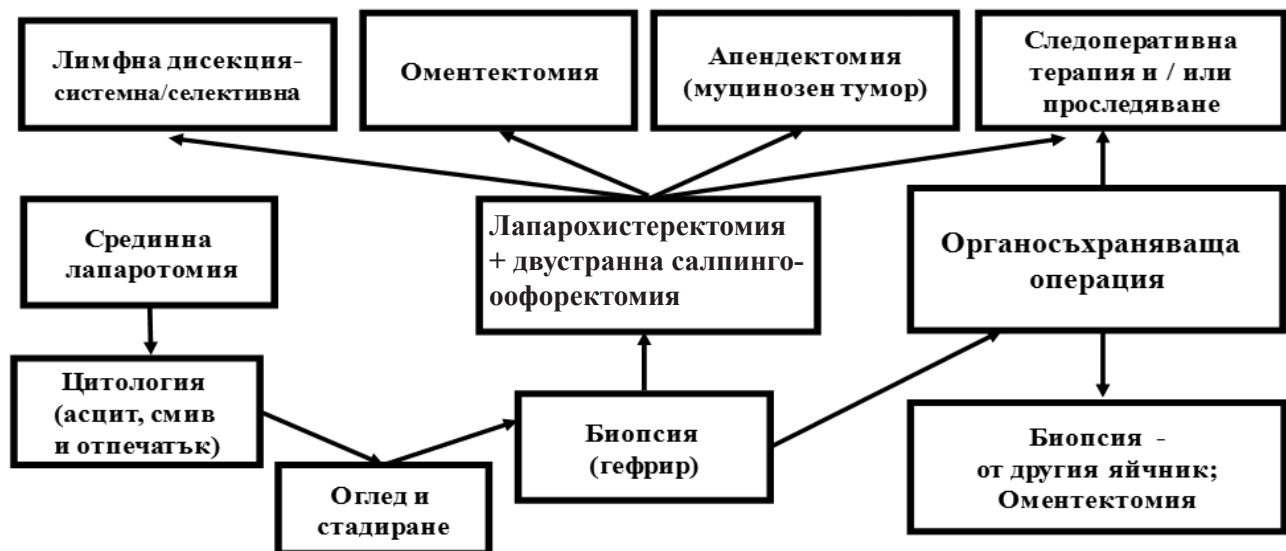
Принципи на хирургично лечение

Лечението на ОК, както и на останалите малигнни заболявания, изисква прилагане на лечебни подходи както към първичното огнище, така и към потенциалните места за разпространение. Това определя прилагане на тимовото начало в планирането на лечението, както и стриктно спазване на утвърден протокол за съответната болест.

Хирургията се явява лечебен метод на избор. Прилага се самостоятелно само при начални форми на болестта. Във всички останали случаи се съчетава с химиотерапия, лъчелечение, а в някои случаи – и с хормонотерапия. Съгласно най-новите консенсусни препоръки всички жени с ранен ОК подлежат на адекватно хирургично стадиране. Това включва (Фиг. 3): срединна лапаротомия, внимателно изследване на всички перитонеални повърхности, смив от перитонеална кухина, оментектомия, системна или селективна лимфаденектомия на тазови и парааортални лимфни възли, биопсия и/или резекция на всяка суспектна лезия,

„сляпа“ биопсия на нормални перитонеални повърхности, вкл. от повърхност на дясната хемидиафрагма, оценка на паравезикално и параректално пространство, ляв и десен паракрилен канал, тотална абдоминална хистеректомия с двустранна аднексектомия и апендектомия (при случаите с муцинозни тумори).⁶

P. Timmers et al., 2010, посочват, че в рандомизирано клинично проучване на 448 жени с ранен ОК е налице статистически значима разлика по отношение петгодишната преживяемост и периода без рецидиви между пациентки, при които е извършено оптимално стадиране (тазова и парааортална лимфна дисекция и множество „слепи“ биопсии), в сравнение с тези, при които подобно адекватно стадиране не е извършено. Всички пациентки са без последваща адювантна химиотерапия и липса на разлика в стадий, морфология и диференциация на туморния процес.⁷ В друго проучване също се подчертава значението на системната лимфна дисекция за подобряване прогнозата при неблагоприятни субтипове на епителни ОК.⁸ Тези изводи са от мултицентрово ретроспективно проучване на



Фигура 3. Хирургично лечение на овариален карцином.

240 пациентки в 20 италиански центъра за периода 1991-2007 г., от които 62.9% са със светлоклетъчен карцином, а останалите са със смесени епителни (водеща светлоклетъчната компонента); лимфната дисекция е проведена при 47.9% (115/240), от тях 54.3% са в ранен стадий I-II, а авансиралите (стадии III-IV) са 39.2%. *Magazzino et al.*, 2011, посочват, че статистическият анализ дефинира лимфната дисекция за главен прогностичен фактор при пациентки със светлоклетъчен ОК по отношение петгодишна преживяемост и период без рецидиви.

Органосъхраняващата хирургия има място при млади жени с ранен ОК и желание за запазване на инфертилитета. В тези случаи е важно точното стадиране, за да се изключи екстраовариално разпространение. При млади жени с незавършени репродуктивни функции и локализиран едностранен тумор с благоприятна хистология се допуска извършване на органосъхраняваща интервенция – едностранна аднексектомия. В тези случаи е необходимо да се биопсира другия яйчник, да се направи оментектомия и да се вземе перитонеална цитология. Такъв подход все още е експериментален и изисква стриктна селекция на пациентки и проследяване. Това показват и проучванията на *I. Fakhr et al.*, 2013, които подкрепят становището на други автори, че органосъхраняваща интервенция тип „едностранна аднексектомия” може да се препоръча като терапевтична възможност при жени с епителен ОК в стадий IA и диференциация G1 или G2. Тези изводи са направени от проспективно нерандомизирано проучване на 32 от 150 жени (21.35%) с клинични данни за неопластичен овариален тумор за периода 2006-2008 г. ⁹

През последните години се посочва, че при жени с ранен ОК миниинвазивната хирургия е безопасен и ефективен хирургичен подход, постигащ резултати, сравними

с класическата „отворена” хирургия.¹⁰ Въпреки това, някои автори препоръчват тя да се извършва в оторизирани за тази дейност специализирани центрове.¹¹ Други автори обръщат внимание, че диагностичната лапароскопия при жени с репродуктивни проблеми в пременопаузална възраст могат да получат допълнителни стадиращи процедури, които да изключат наличие на начален ОК при тази малка специфична група пациентки.¹² *A. Cromi et al.*, 2014, посочват, че въпреки преобладаването на ОК при по-възрастни пациентки, приблизително 12% от жените под 45 години са застрашени от тази болест. Значимостта на проблема се определя от факта, че ежегодно в Европа и САЩ се установяват близо 10 000 нови случая при жени в репродуктивна възраст.

Прогноза при овариален карцином

Клиничното протичане е подчертано различно между началните стадии (ранни и локално авансирани) I-II по FIGO и авансиралите стадии III-IV. Петгодишната преживяемост е съответно 80-93% за ранните и под 30-40% за напредналите.⁴ Въз основа на риска за рецидив и смърт се извършва допълнително класифициране на пациентките с начална болест. Значимите критерии за тази оценка са: възраст, стадий, хистологичен тип и диференциация, като се посочва, че само степента на диференциация на епителната неоплазия е независим фактор. На базата на посочените фактори оптимално стадираните тумори могат да бъдат класифицирани като: ниско, умерено и високорискови за рецидив:⁶ (i) нискорискови – стадий IA, G1; (ii) среднорискови – стадий IA G2, стадий IB-C G1; (iii) високорискови – стадий IB-C G2 и G3, както и тези с хистология за светлоклетъчен карцином. Главно клинично значение на тази класификация е,

че адекватно стадираните пациентки с нисък риск не биха имали полза от адювантна химиотерапия.

Хирургия при неепителни овариални тумори

Неепителните овариални неоплазми представляват приблизително 5% от всички първични овариални тумори. Етиопатогенезата, морфологията и биологичното поведение при тези редки тумори показва разлика в сравнение с епителните, което е основание за изграждане на различни терапевтични стратегии.¹³

Злокачествени тумори от половодиренциран и недиференциран мезенхим (тумори на половата връв). Те заемат около 10% от общата честота на овариалните тумори и 2% от първичните овариални неоплазми. В своята хистогенеза съчетават клетките на яйчниковата строма с „чужди“ за нея хистологични структури (първични полови клетки и целъомен епител). Някои от овариалните тумори с произход от половата връв са доброкачествени (фибротекална група), други като гранулозоклетъчните, сертоли-лайдиговите и различните стероидни тумори могат да покажат белези на малигнизация. Това обяснява смесения характер на туморите и техните биологични особености, свързани с продукцията на естрогени, андрогени, гестагени и техни производни.¹³ Те имат бавен растеж и най-често се диагностицират в стадий I. Терапевтичното поведение се базира на стратегията, приета за епителни тумори, и резултатите от казуистика или малки серии със злокачествени случаи на тумори от половата връв.

Гранулозо-стромални тумори. Гранулозоклетъчен тумор. Касае се за овариален тумор с произход от половодиференцирания мезенхим. Той е с честота 70% от

всички злокачествени тумори на половата връв; наблюдава се във всички възрастови групи с пик между 50-54 годишните, но в 5% се открива в предпубертет. Туморът е с нисък малигнен потенциал, естроген секретиращ. Вследствие на хормонална свръхпродукция пациентите се оплакват от коремни болки, подуване и клиничната картина на псевдопубертет, менструални аномалии или постменопаузално кървене.^{13, 14} Най-често са едностранни в начален стадий I. Клетките на тумора от „зрял“ тип наподобяват нормални гранулозни клетки – кръгли или кубоидни, с овални хиперхромни ядра и бледа цитоплазма с неясни граници. Вариациите в хистологията са следствие на подреждане на туморните клетки: микрофоликулярни, макрофоликулярни и трабекуларни. Наличието на празна централна част, т.нар. телца на *Exner*, се характеризират с тазови рецидиви и метастази. Други лоши прогностични фактори са руптура, екстраовариално разпространение, размери над 6 cm и висока митотична активност. Малка част от тези тумори в ювенилната възраст могат също да покажат злокачествено протичане.^{3, 14}

Лечебната тактика е в зависимост от разпространението на болестта, възрастта и фертилитета на жената, като най-важен прогностичен фактор е стадирането при начална диагноза. Поради ниската честота на тези тумори е необходимо посочваните прогностични фактори да бъдат обсъдени и приети при съответен консенсус.¹⁵ При раждали жени първичното лечение е хирургично в обем тотална хистеректомия с двустранна аднексектомия, като за нашата страна се препоръчва съчетаването и с оментектомия. Липсват рандомизирани изследвания, които да доказват необходимост от адювантна химиотерапия при първично ранен злокачествен тумор, особено ако той е високо диференциран. При момичета и жени с репродуктивни задачи

в стадий I може да се извърши само едностранна аднексектомия, но в тези случаи е задължителна хистологичната оценка на другия яйчник. Запазването на матката в тези случаи изисква изключването на карцином на ендометриум чрез абразиво. Последващото поведение изисква проследяване чрез вагинален ултразвук или магнитнорезонансна томография (МРТ) при постоянен мониторинг на серумните хормони (инхибин).

Тумори от фибротекална група. При тях само фибросаркомът е със злокачествен характер. Засяга предимно възрастните жени и има бърз летален изход.

Андробластоми (Sertoli-Leydig-ов тумор). Той е най-честият вирилизиращ овариален тумор, произхождащ от недиференцирани остатъци на гонадогенезата в яйчниковия синус. Има честота до 1% от всички овариални тумори; наблюдава се в различни възрастови групи, като в 75% от случаите пациентките са под 30 години, с клинични белези на вирилизация.³ Макроскопски туморите са сиво-розови, плътни, добре капсулирани и едностранни (5% двустранни), достигащи до 20 cm; могат да имат некрози и кръвоизливи. Хистологично се състоят от два вида клетки – Sertoli-еви, покриващи тубулите, и Leydig-ови, разположени в стромата на тумора. Неблагоприятен признак е наличие на клетъчни структури, съставени от разнообразни други компоненти от жлезен и мезенхимен произход; показват различна степен на морфологична диференциация, която се асоциира с абдоминални рецидиви. Метастазите са редки. Типичният трабекуларен строеж в 10% е добре диференциран, а в другите е умерено и слабо; от тях в 25% са хетерогенни, а в 30% малигнени.^{3,13} Лечението е първично хирургично в зависимост от разпространението на болестта, възрастта и фертилитета на жената.

Гинандробластом. Той е рядък овариален тумор с ниска степен на малигненост, изграден от две съставки – участъци на гранулозоклетъчен тумор и андробластом. Макроскопски по-често е едностранен с размери до 18 cm, с гладка повърхност и плътна консистенция, а на разрез е с кистична и мултилокуларна структура. Хистологичната диагноза е затруднена от нелесна идентификация на отделни туморни съставки. Лечението е първично хирургично в описания по-горе обем.

Злокачествени герминативноклетъчни тумори. Тези тумори произхождат от първичните полови клетки или от продуктите на тяхната диференциация. Те са 3% от всички овариални злокачествени тумори. Отделните представители на тази група се различават по своята хистологична структура и степента на зрялост, като се наблюдават и смесени форми.

Дисгермином. Касае се за герминативноклетъчен тумор с честота около 25% от всички овариални тумори. Същевременно той представлява 50% от всички злокачествени герминативноклетъчни тумори, като 80% от пациентките по време на поставяне на диагнозата са под 30 години.^{3,13} Най-често се касае за солиден овариален тумор, който в 15% може да бъде двустранен. На срезна повърхност туморът е белезникав, понякога изпъстрен с жълти некротични полета и тъмnochрвени кръвоизливи. Хистологично е идентичен с тестикуларен семином; състои се от богати на гликоген клетки, наподобяващи герминативен епител, с изобилие от лимфоидни клетки в стромата и по-рядко синцитиални клетки, произвеждащи В-НСГ. Туморът се разпространява предимно интраперитонеално, към регионални лимфни възли, а по изключение – хематогенно.^{3,16} Понастоящем при дисгермином в първичен ранен стадий I се извършва органосъхраняваща стадираща хирургия (едно-

странната аднексектомия) и проследяване, като шансът за излекуване е почти 100%, дори и в случаи с рецидиви. Адювантна химиотерпия се включва при стадий IC или в случаи на липса на възможност за проследяване. Най-често тя е по режим ВЕР (*cisplatin, etoposide, bleomycin*), като е възможна монокимиотерапия с *carboplatin*, която намалява рецидивите под 4%. Адювантната лъчетерапия се отхвърля поради послеващ траен инфертилитет.¹³ Преживяемостта за десетгодишен период достига 90% при пациентки с тумор под 10 cm, с гладка капсула, без засягане на втори яйчник и без асцит. При жени с дисгермином и наличие на елементи от ендодермален синусов тумор, хорионкарцином или незрял тератом прогнозата се влошава (преживяемост под 50%).¹⁶

Други герминативноклетъчни тумори. При най-честите от тях – кистичните тератоми и дермоидните кисти – белезите на злокачественост се свързва с незрели невроепителни елементи или неопластична дегенерация на други зрели тъкани като плосък и жлезен епител (карциноми), мезенхим (саркоми) или специализирани тъкани (тироидни неоплазми). Друга група герминативноклетъчни тумори с белези на злокачественост са ембрионалните тумори, като ендодермалният синусов (*yolk sac*) тумор, ембрионалният карцином, хориокарциномът, смесените и др. Те се срещат при млади жени в ювенилна и детска възраст, като за разлика от епителните тумори, показват нарастване на специфични туморни маркери като AFP и В-НСГ. Тези тумори са биологично агресивни. При първично ранен стадий I отличен терапевтичен отговор се постига при комбиниране на органосъхраняваща хирургична интервенция със съответна химиотерапия. Прогнозата обикновено е добра, като е в зависимост от стадия и хистологичен тип.

Липидно (липоидно)-клетъчни тумори. Касае се за хетерогенна група стромални тумори, повечето от които имат характеристика на *Leydig*-ови и адренкортикални клетки. Морфологично туморът е солиден, оранжевокафеникав (средно 7-8 cm), в 6% е двустранен. Хистологично големите полигонални клетки са в повлекла и гнезда, смесени с адренкортикални клетки с обилна цитоплазма. Хеморагия и некрози се наблюдават при 25% от туморите. Малигнените варианти са 25-43% от случаите. Неблагоприятни белези са повече от 2 митози на поле (10hpf), некроза, хеморагия, ядрена атипия и размери над 7 cm.³ Лечението е първично хирургично, като при млади пациентки в стадий I е възможна едностранна аднексектомия. При по-възрастни пациентки и при неблагоприятни прогностични фактори тоталната хистеректомия с двустранна аднексектомия е задължителна.

Гонадобластом. Рядък овариален тумор с две съставки – герминативноклетъчна и от половия мезенхим. Развива се в 80% при жени под 20 години с дисгенезия на гонади (46,XY или 45,X/46,XX) или при мъже с крипторхизъм. Макроскопски той е солиден розовосив тумор (2-3 cm), в 40% е двустранен. Хистологично се установяват кръгли гнезда на големи герминативни клетки, заобиколени от гранулозни или *Sertoli-Leydig*-ови. Лечението е хирургично, като при млади жени в стадий I е възможно извършване на едностранна аднексектомия. При по-възрастни жени с неблагоприятни прогностични фактори е задължителна тоталната хистеректомия с двустранна аднексектомия.

Заклучение

Овариалните тумори, даже когато са от един и същи хистологичен вид, ясно се различават по своята клетъчна диференциация, молекулярна характеристика и от там – в биологичното си поведение. Тези

фактори са предпоставка за избор на обема на хирургична интервенция, както и необходимостта от последваща адювантна терапия. В тази връзка определянето на хистологичния субтип и правилното стадиране е предпоставка за ефективно лечение и контрол на болестта.

ЛИТЕРАТУРА

1. Димитрова Н, Вуков М, Валериянова З. Заболеваемост от рак в България. 2011, Български национален раков регистър, София, 2013
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. Singh N. Pathology of malignant and borderline ovarian tumor. In: Textbook of gynaecological oncology. Eds.: A. Ayhan, M. Gultekin, P. Dursun. *Güneş Publishing*, Ankara, 2009, 439-443
4. SEER_faststats: Stage Distribution (SEER Summary Stage 2000) for ovarian cancer, all ages, all races, female: 2000–2008
5. Banerjee S, Kaye St. New strategies in the treatment of ovarian cancer: Current clinical perspective and potential. *Clin Cancer Res* 2013; 19: (5) 961-968
6. Mining L, Colombo N. Early stage epithelial ovarian cancer. In: Textbook of gynaecological oncology. Eds.: A. Ayhan, M. Gultekin, P. Dursun. *Güneş Publishing*, Ankara, 2009, 197-199
7. Timmers P, et al. Lymph nodes sampling and taking of blind biopsies are important element of surgical staging of early ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2010; 20 (7): 1142-1147
8. Magazzino F, et al. Surgical and medical treatment of clear cell ovarian cancer. Results from the multicenter trials in ovarian cancer 9 retrospective study. *Int J Gynecol Cancer* 2011; 21 (6): 1063-1069
9. Fakhr I, et al. Outcome of fertility preserving surgery in early stage ovarian cancer. *J Egypt Nat Cancer Inst* 2013; 25: 219-222
10. Liu M, et al. Coparison of laparoscopy and laparotomy in the surgical management of early-stage ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2014; 24: (2) 352-357
11. 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 (1): 87-94
12. Cromi et al. Laparoscopic fertility-sparing surgery for early stage ovarian cancer: a single-centre case series and systematic literature review. *J Ovarian Res* 2014; 7 (1): 59-66
13. Wilkins D, Rustin G. Non-epithelial ovarian cancer. In: Textbook of gynaecological oncology. Eds.: A. Ayhan, M. Gultekin, P. Dursun. *Güneş Publishing*, Ankara, 2009, 214-215
14. Костова П, Златков В, Ганчева А, и съавт. Гранулозноклетъчни тумори на яйчниците: ретроспективен анализ на 28 случая. *Транспортна медицина* 2004; 26: 112-115
15. Sekkate S, et al. Ovarian granulosa cell tumors: a retrospective study of 27 cases and a review of the literature. *W J Surg Oncol* 2013; 11 (1): 142-148
16. Костова П, Златков В, Ганчева А, и съавт. Дисгермином на яйчника: ретроспективен анализ на 16 случая. *Транспортна медицина* 2005; 27: 100-103

////////////////////////////////////

**ВЪЗМОЖНОСТИ И ГРАНИЦИ НА МИНИМАЛНО-
ИНВАЗИВНАТА ХИРУРГИЯ ПРИ ОВАРИАЛЕН
КАРЦИНОМ**

////////////////////////////////////

проф. д-р Григор Горчев, дмн¹

проф. д-р Славчо Томов, дмн²

¹Гинекологична клиника, УМБАЛ *Георги Странски* – Плевен

²Отделение по роботизирана и минимално-инвазивна гинекологична хирургия,
УМБАЛ *Георги Странски* – Плевен

ВЪЗМОЖНОСТИ И ГРАНИЦИ НА МИНИМАЛНО-ИНВАЗИВНАТА ХИРУРГИЯ ПРИ ОВАРИАЛЕН КАРЦИНОМ

проф. д-р Григор Горчев, дмн¹

проф. д-р Славчо Томов, дмн²

¹Гинекологична клиника, УМБАЛ *Георги Странски* – Плевен

²Отделение по роботизирана и минимално-инвазивна гинекологична хирургия, УМБАЛ *Георги Странски* – Плевен

ОБЗОР

През последните години минимално-инвазивната хирургия (МИХ) навлиза все по-широко в гинекологичната практика и се използва за лечение както на доброкачествени, така и на злокачествени гинекологични тумори. Приложението ѝ при пациентки с овариален карцином (ОК) се характеризира с някои особености, които са обусловени от биологията на тумора. Обект на проучване са няколко направления: лапароскопска оценка на тазови тумори, лапароскопско стадиране на ранен ОК, лапароскопска и роботизирана хирургия на ранен и авансирал ОК. Въпреки че приложението на МИХ при ОК е в процес на развитие, може да се отбележи, че този процес е вече необратим.

Увод

През последните години все по-широко в специализираната медицинска литература се използва терминът *минимално-инвазивна хирургия* (МИХ). Най-често тя се олицетворява с лапароскопската и роботизираната хирургия. Минимално-инвазивната хирургия в гинекологията е в процес на развитие и утвърждаване. Докато при лечение на доброкачествени гинекологични болести на преден план стоят краткосрочни хирургични резултати, свързани с по-бързо възстановяване, по-добри козметични ефекти и качество на живот, при пациентки със

злокачествени гинекологични тумори много по-важни са дългосрочните онкологични резултати – обща преживяемост и преживяемост без рецидив. През първия етап от приложение на лапароскопията в онкогинекологията се доказва, че могат да бъдат извършвани всички видове хирургични процедури, включително и тазова екзентерация.¹ Освен това МИХ е свързана с по-кратък болничен престой, по-малка следоперативна болка и по-бързо възстановяване.² Към настоящия момент МИХ е в етап на натрупване на данни от рандомизирани проучвания и мета-анализи за дългосрочно проследяване на пациентки.³

Концепцията за приложението на МИХ при пациентки с овариален карцином (ОК) търпи развитие в няколко направления: лапароскопска диагностика и оценка на неясна туморна находка в малък таз, лапароскопско стадиране на доказан ранен ОК, лапароскопска хирургия на ранен и авансирал ОК, роботизирана хирургия на ОК.

Лапароскопска диагностика на тумори в малък таз

Приложението на лапароскопията в гинекологичната практика през последните години промени изцяло концепциите и подходите към пациентки с туморна находка в малък таз. Данни от ретроспективни проучвания на голям брой тазови тумори, лекувани лапароскопски, показват, че общият дял на злокачествени лезии е малък – 1.4-2.5%.^{4,5} От друга страна, лапароскопският подход значително снижава болничния престой, интраоперативната заболяемост и възстановяването след операция.³ Лапароскопското лечение на злокачествени овариални тумори, диагностицирани по време на лапароскопия, не се отразява неблагоприятно на техния изход.⁶

Схващането, че пациентки със suspectен тазов тумор трябва задължително да бъдат лапаротомирани, днес подлежи на ревизия.³ Може да бъде извършена диагностична лапароскопия и при липса на съмнение за малигненост туморът да се отстрани абластично. При подозрение за злокачественост трябва да се вземе решение как да продължи оперативната интервенция. Лечението може да бъде завършено успешно лапароскопски, ако хирургът има опит в оперативната лапароскопия.⁷ Задължително трябва да се извършат всички стадиращи процедури. Срочното хистологично изследване може да бъде полезно,

но не във всички случаи. Трябва да се има пред вид, че то поставя точна диагноза в около 75% от случаите с ОК.⁸ При абластично отстраняване на тумора и несигурност в диагнозата може да се изчака трайното хистологично изследване и след това да се определи дефинитивното лечение. В тези случаи трябва да се има предвид, че отсрочването с повече от четири седмици влияе негативно върху изхода на пациентката.⁹ Ако липсва екип, достатъчно опитен в лапароскопската хирургия, и се диагностицира злокачествен овариален тумор, най-добре е да се прекъсне операцията и пациентката да се насочи към подходящ център за оперативно лечение.³

Лапароскопско стадиране на ранен овариален карцином

Стадирането на ранен ОК е задължителна процедура, независимо дали ще се извършва лапароскопски, или с лапаротомия. При клиничен стадий I вероятността да се докаже разпространение на болестта извън малък таз или в лимфни възли е от 20% до 30%.³ Пълното стадиране включва цитологично изследване на перитонеален смив, както и извършване на двустранна салпинго-овариектомия, инфраколична оментектомия, тазова и парааортална лимфна биопсия и множествени перитонеални биопсии.

Лапароскопското стадиране на ОК може да бъде извършено първично или като повторно стадиране след непълна процедура по време на първична хирургия. Данните до момента сочат, че лапароскопията е сигурен и ефикасен метод за хирургично стадиране на пациентки с диагностициран ранен ОК.² Проспективни и ретроспективни проучвания доказват по-благоприятен хирургичен изход, включващ по-кратък болничен престой и по-малка кръвозагуба, при

лапароскопско стадиране в сравнение с лапаротомия, като не се прави компромис с преживяемостта, когато то се извършва от опитен лапароскопист онкогинеколог.¹⁰⁻¹³ Лапароскопията се използва често за повторно стадиране, тъй като една релапаротомия изисква повече време за възстановяване и може да забави приложението на адювантна терапия.²

Лапароскопска хирургия на ранен и авансирал овариален карцином

Освен за диагностициране на неясна туморна находка в малък таз, лапароскопията може да се прилага и за първично лечение на диагностициран и адекватно стадирани ранен ОК. Трябва да се има предвид, че пациентки в този стадий на болестта имат отлична прогноза и минимално-инвазивните подходи не трябва да компрометират онкологичните резултати.³ Въпреки че публикуваните данни в тази посока не са много, предварителните резултати са окуражаващи – тригодишната обща преживяемост и преживяемост без рецидив достига съответно 97% и 91%.¹⁴

В сферата на начални проучвания е значението на лапароскопската циторедукция при авансирал ОК, основно след неоадювантна химиотерапия.³ След оптимална циторедукция и последваща химиотерапия пълна ремисия може да бъде достигната в 74% от случаите, а преживяемост без прогресия – до 1.1 години.¹⁵ При напреднали ОК оптималната първична циторедукция влияе сигнификантно върху преживяемостта. Лапароскопията може да се използва ефективно за оценка на възможностите за адекватна циторедуктивна хирургия при последваща лапаротомия. Тя е сигурна процедура и при 79% от случаите, осигурява оптимална циторедукция.¹⁶

Друга област, в която МИХ е в процес на проучване, е лечението на рецидивирал ОК. Данните са оскъдни и върху малък брой пациентки. *Trinh et al.* съобщават за 6% дял на усложненията и 94% пълна циторедукция при 36 пациентки с рецидивирал ОК.¹⁷

Лапароскопия на втори оглед (second-look laparoscopy)

Терминът *хирургия на втори оглед* включва хирургична и хистологична оценка на малък таз и коремна кухина при пациентки с ОК с пълна клинична ремисия след първично лечение. Стандартно тя се извършва със срединна лапаротомия и цялостна експлорация на корема, включваща изследване на перитонеален смив, множествени перитонеални биопсии, а нерядко и ретроперитонеална лимфаденектомия. Лапароскопията може да бъде алтернатива на лапаротомия.² Лапароскопският достъп е с по-кратко оперативно време и болничен престой, както и с по-малка кръвозагуба, интра- и следоперативни усложнения. Общите болнични разходи са по-ниски. Не се установяват различия в дела на рецидиви и в обща преживяемост след лапароскопия на втори оглед и лапаротомия на втори оглед.¹⁸⁻²⁰ *Canis et al.* препоръчват следния подход при пациентки с ОК, при които се налага оценка на втори оглед: (i) да се започне с лапароскопия; (ii) при перитонеални метастази или карциноматоза процедурата трябва да се прекрати и да се премине към вторична циторедукция или химиотерапия. Лапароскопската оценка се приема за негативна, ако са извършени: (i) оглед на цялата перитонеална кухина; (ii) пълна адхезиолиза (при необходимост) и (iii) множествени биопсии. Лапаротомията се препоръчва, ако някое от посочените по-горе условия не може да бъде изпълнено.²¹

Роботизирана хирургия и овариален карцином

Една от най-честите индикации за роботизирана хирургия днес е ендометриалният карцином, а роботизираната радикална хистеректомия за цервикален карцином има съизмерими онкологични резултати с лапароскопската и абдоминалната радикална хистеректомия.³ Въпреки че роботизираните системи предлагат определени технически преимущества пред лапароскопията (намален тремор, по-голяма хирургична прецизност, подвижност на терминалната част на инструментите, триизмерен образ), те имат и някои недостатъци, преодоляването на които забавя по-широкото им приложение при пациентки с ОК. Стадирането на ОК изисква достъп до всички квадранти на коремната кухина, което налага по време на операция да се извършва повторен докинг, да се поставят допълнителни троакари, да се променя позицията на ръцете и троакарите, да се местят или роботът, или операционната маса. Това затруднява допълнително оперативния и анестезиологичния екип.³ През последните години се работи усилено за модифициране на стандартния роботизиран подход и подобряване на визуализацията и достъпа. По-проксималното поставяне на троакарите, в сравнение с другите гинекологични операции, дава възможност за подобър достъп към парааорталните лимфни възли до нивото на ренална вена, както и за оценка на горен етаж на корема.²² Големи надежди се възлагат на роботизираната хирургия през един порт, т. нар. single port роботизирана хирургия, като метод, който дава възможност да се достигнат различни квадранти на корема, без необходимост от повторен докинг.³

Към настоящия момент проучванията за приложение на системата *da Vinci*

при пациентки с ОК са в начален стадий и включват малък брой пациентки. Лапароскопският и роботизираният достъп имат съизмерими периоперативни резултати при оценка на аднексиални тумори.²³ Предварителните резултати показват успешно използване на роботизираните системи за стадиране и първично лечение на ОК, както и за лечение на рецидиви.^{24, 25}

Заклучение

Въпреки че приложението на МИХ в гинекологичната практика е в процес на развитие, категорично може да се отбележи, че днес този процес е вече необратим. Това, което е важно за пациентките с ОК, е да се извършва правилен подбор на индикации, като се оценяват комплексно рискове, ползи, противопоказания и недостатъци на различните минимално-инвазивни техники.

ЛИТЕРАТУРА

1. Pomel C, et al. Laparoscopic total pelvic exenteration for cervical cancer relapse. *Gynecol Oncol* 2003; 91 (3): 616-618
2. 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
3. Querleu D, et al. Minimally invasive surgery in Gynecologic cancer. In: Principles and Practice of Gynecologic Oncology. Ed. by R. Barakat, A. Berchuck, M. Markman, M. Randall. Philadelphia, 2013
4. Blanc B, et al. Laparoscopic management of malignant ovarian cysts: a 78 case national survey. Part 1: perioperative and laparoscopic evaluation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1994; 56 (3): 177-180
5. Canis M, et al. Laparoscopic diagnosis of adnexal cystic masses: a 12 year experience with long-term follow-up. *Obstet Gynecol* 1994; 83: 707-712
6. Havrilesky LJ, et al. Predictors of clinical outcomes in the laparoscopic management of adnexal masses. *Obstet Gynecol* 2003; 102 (2): 243-251

МИНИМАЛНО-ИНВАЗИВНА ХИРУРГИЯ ПРИ ОВАРИАЛЕН КАРЦИНОМ

7. Chezzi F, et al. Laparoscopy versus laparotomy for the surgical management of apparent early stage ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2007; 105 (2): 409-413
8. Canis M, et al. Frozen section in laparoscopic management of macroscopically suspicious ovarian masses. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2004; 11 (3): 365-369
9. Maiman M, et al. Laparoscopic excision of ovarian neoplasms subsequently found to be malignant. *Obstet Gynecol* 1991; 77 (4): 563-565
10. Nezhar FR, et al. Laparoscopic management of early ovarian and fallopian tube cancers: surgical and survival outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200: 83.e1-83.e6
11. Jung US, et al. Feasibility and efficacy of laparoscopic management of ovarian cancer. *J Obstet Gynecol* 2009; 35 (1): 113-118
12. Colomer AT, et al. Laparoscopic treatment and staging of early ovarian cancer. *J Minim Invasive Gynecol* 2008; 15: 414-419
13. Park JY, et al. Comparison of laparoscopy and laparotomy in surgical staging of early-stage ovarian and fallopian tubal cancer. *Ann Surg Oncol* 2008; 15 (7): 2012-2019
14. Ghezzi F, et al. Laparoscopic staging of early ovarian cancer: results of multi-institutional cohort study. *Ann Surg Oncol* 2012; 19 (5): 1589-1594
15. Trinh H, et al. Feasibility of laparoscopic debulking with electrosurgical loop excision procedure and argon beam coagulator at recurrence in patients with previous laparotomy debulking. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190 (5): 1394-1397
16. Havrilesky LJ, et al. Predictors of clinical outcomes in the laparoscopic management of adnexal masses. *Obstet Gynecol* 2003; 102 (2): 243-251
17. Drahonovsky J, et al. A prospective randomized comparison of vaginal hysterectomy, laparoscopically assisted vaginal hysterectomy, and total laparoscopic hysterectomy in women with benign uterine disease. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010; 148 (2): 172-176
18. Abu-Rustum NR, et al. Second-look operation for epithelial ovarian cancer: laparoscopy or laparotomy? *Obstet Gynecol* 1996; 88: 549-553
19. Casey AC, et al. What is the role of reassessment laparoscopy in the management of gynecologic cancers in 1995? *Gynecol Oncol* 1996; 60: 454-461
20. Abu-Rustum NR, et al. The effects of CO₂ pneumoperitoneum on the survival of women with persistent metastatic ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2003; 90: 431-434
21. Canis M, et al. Management of adnexal masses: role and risk of laparoscopy. *Semin Surg Oncol* 2000; 19: 28-35
22. Reynolds RK, et al. Preliminary experience with robot-assisted laparoscopic staging of gynecologic malignancies. *JLS* 2005; 9: 149-158
23. Magrina JF, et al. Robotic adnexectomy compared with laparoscopy for adnexal mass. *Obstet Gynecol* 2009; 114 (3): 581-584
24. Lambaudie E, et al. Robot-assisted laparoscopy in gynecologic oncology. *Surg Endosc* 2008; 22: 2743-2747
25. Bandera CA, et al. Robotic surgery in gynecologic oncology. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2009; 21: 25-30

ХИРУРГИЯ, СЪХРАНЯВАЩА ФЕРТИЛИТЕТА, ПРИ ГРАНИЧЕН ЕПИТЕЛЕН ОВАРИАЛЕН КАРЦИНОМ

проф. д-р Благовест Пехливанов, дмн

Клиника по акушерство и гинекология, УМБАЛ Св. Георги – Пловдив

ОБЗОР

Граничните овариални тумори (ГОТ) се дефинират като неоплазми, проявяващи атипична епителна пролиферация, по-голяма от тази при доброкачествени тумори, но без деструктивна стромална инвазия. Статията представя клиничните и интраоперативните индикации за органосъхраняваща хирургия при ГОТ. Описват се алгоритми на хирургични техники за съхраняване на фертилитета. Анализират се спецификите при различните хистологични подтипове. Дефинират се правила за следоперативно проследяване на пациенти с органосъхраняваща хирургия.

Увод

Гранични овариални тумори (ГОТ) са описани за пръв път през 1929 г., когато е бил използван терминът *полузлокачествени*. Докато предпочитаният и най-често използван термин е *тумори с гранична малигненост*, използват се и термините *тумори с нисък малигнен потенциал* и *атипични пролиферативни тумори*.¹ Според СЗО дефиницията на тези неоплазми е „тумор на яйчници, проявяваща атипична епителна пролиферация, по-голяма от тази, наблюдаваща се при доброкачествени, но без деструктивна стромална инвазия“. Главният хистологичен критерий за диференциране от малигнените е липсата на стромална инвазия, но за разлика от доброкачествените те са с повишен митотичен индекс и наличие на атипизъм на ядрото.²

Епидемиологични, клинични и репродуктивни проблеми при гранични овариални тумори

Граничните овариални тумори съставляват около 15-20% от всички злокачествени епителни овариални тумори и показват честота 1.8-4.8 на 100 000 жени за година.³ Счита се, че честотата им се увеличава във връзка с все по-широкото използване на IVF-техники и съпътстващата ги контролирана овариална хиперстимулация.⁴ Епителни ГОТ се срещат от всички видове, като двата най-чести хистологични типа са серозният (50%) и муцинозният (46%). Останалите 4% се разпределят между смесените, ендометриодните, светлоклетъчните и тумора на *Brenner*.⁵ Срещат се в широк възрастов диапазон, като не рядко засягат млади жени, където опазването на репродуктивните функции е сериозен проблем.

Запазването на фертилитета се дефинира като запазване на яйчниковата тъкан в единия или двата аднекса и матката. В сравнение с овариалния карцином (ОК) епителният ГОТ се характеризира клинично с по-млада възраст при диагностициране (10 години по-рано) и по-добра обща преживяемост, дори и с перитонеално разпространение. Пет- и десетгодишната преживяемост за стадии I-III са съответно 99% и 97%, 98% и 90%, 96% и 88%.⁶ Екстраовариално разпространение се среща в около 35% от случаите под форма на перитонеални импланти. В зависимост от своята морфологична характеристика последните се разделят на неинвазивни и инвазивни. Въпреки че най-честото екстраовариално разпространение на ГОТ е върху перитонеум, установено е такова и в тазови и ретроперитонеални лимфни възли.

Хирургия, съхраняваща фертилитета

Около една трета от случаите с граничен епителиален овариален карцином (ГЕОК) се срещат при жени под 40-годишна възраст⁷. Съхраняващо фертилитета лечение, т.е. запазване на матката и поне част от яйчника е една тенденция през последните десет години. Друга причина за извършването му е, че по време на оперативно лечение не е напълно ясно естеството на тумора. В мета-анализ на *Maltaris et al.*⁸ са анализирани 1 483 жени с ГЕОК, а от тях 656 (44.2%) са лекувани консервативно. След извършена едностранна аднексектомия 196 жени са забременели, а при 111 е установен рецидив. Само една жена е загинала от болестта (0.15%). Изследователите заключават, че консервативното хирургично поведение може да бъде оправдано при някои жени с добър прогностичен индекс.

За да се пристъпи към консервативно хирургично лечение е необходима внимателна оценка на степен на разпространение на болестта от гинеколог по време на операцията. Това включва извършване на пълно хирургично стадиране, включващо изследване на цяла перитонеална кухина, перитонеална цитология и множество перитонеални биопсии, тазова и парааортална лимфна дисекция и оментектомия.⁹ Другото задължително условие е щателно изследване на хистологичния материал от патолог.

Едностранна оофоректомия, оментектомия и апендектомия при стадий IA на муцинозен ГЕОК са индицирани при млади жени, които искат да запазят фертилността си. При стадий IA на серозен ГЕОК същата процедура е безопасна, ако контралатералният яйчник е макроскопски нормален. Внимателна инспекция на макроскопски нормален контралатерален яйчник е достатъчна при млади жени със стадий IA, които желаят да запазят фертилността си. Рутинната биопсия на контралатерален яйчник не се счита за необходима, освен ако се установява макроскопски дефект. Извършването ѝ води до постоперативни сраствания, а диагностичната ѝ стойност е малка, тъй като може да не се попадне на туморен процес при наличието му.⁹⁻¹¹

Пациенти с едностранно засягане на яйчник (стадий IA или IC) и с благоприятна хистология (серозен, муцинозен, ендометроиден или смесена) и патологична степен на диференциация (грейдинг, G) 1 или 2 са подходящи за органосъхраняващо лечение, но само след пълно хирургично стадиране. Безопасността от подобно лечение при стадий IC не зависи от типа на стадия (позитивна перитонеална цитология, инвазия на капсула или нарушаване целостта на тумора). *Park et al.*¹² считат, че запазващо ферти-

ХИРУРГИЯ, СЪХРАНЯВАЩА ФЕРТИЛИТЕТА

литета хирургично лечение би могло да се проведе относително безопасно при стадий IC, независимо от типа на тумора. Същите автори обаче считат, че при стадий IC и G3, независимо от хистологичния тип, съхраняващо фертилитета хирургично лечение не трябва да се предприема поради високия риск от рецидив.

При решение за консервативното лечение може да се извърши оофоректомия, аднексектомия или кистектомия. Това трябва да се комбинира (както и при радикална терапия) с експлорация на коремна кухина, оментектомия, перитонеален смив и биопсия на съмнителни участъци. Кистектомия трябва да се извършва само в случаи с двустранни тумори, при жени с един яйчник или при много млади пациентки, тъй като загубата на голяма овариална маса ще намали значително фертилния им потенциал. Повишената честота на рецидиви, които се наблюдават при кистектомия (до 31%), се причиняват най-често от нарушаване на целостта на кистата по време на операция, мултифокалност на ГЕОК или засягане на границите на тумора. По-голямата част от рецидиви на ГЕОК са също от този тип, поради което те не променят преживяемостта като цяло. Изключение от това правило са муцинозните ГЕОК поради повишения риск от рецидив под формата на инвазивен карцином (до 13% до десета година, сравнено с 2% при серозен ГОТ). Освен това са установени случаи на едновременно съществуване на доброкачествени, гранични и инвазивни участъци при муцинозен ГОТ, особено от интестинален тип. Поради това кистектомия в случаи с муцинозен ГОТ не се препоръчва.¹³⁻¹⁵

Ако се анализира преживяемостта според хистологичния подтип, най-лоши резултати се установяват при жени с муцинозен ГОТ – десетгодишна преживяемост около 94% срещу 96% при серозен. При

муцинозен ГОТ е необходима и щателна инспекция на апендикс. Апендектомия би трябвало да се извърши само когато апендиксът е макроскопски абнормен.¹⁶ В случаи с ендометроиден ГОТ и запазване на матката се предлага и извършването на кюретаж на маточната кухина поради възможно едновременно развитие на ендометриален ендометроиден карцином.¹⁷ При случаи със светлоклетъчен ГОТ прогнозата е по-лоша в сравнение с други епителни типове, независимо от стадия. Поради рядкостта на тези тумори е трудно да се определи безопасността от запазващото фертилитета хирургично лечение.⁹

При жени под 40 години, които желаят бременност и се представят с ГОТ в стадий II и III (с перитонеални импланти), хирургичното поведение зависи от инвазивността на имплантите. Неинвазивните импланти са бенигнени; те представляват епителни пролиферации върху епителните повърхности. В тези случаи може да се обсъжда консервативно хирургично поведение при положение, че се е извършило пълно отстраняване на имплантите. Наличието на инвазивни импланти, което съответства на перитонеални метастази, се счита за лош прогностичен белег, поради което в тези случаи би трябвало да се пристъпи към радикално хирургично лечение.⁹

Въпреки противоречиви мнения и липса на достатъчно проучвания, се счита, че възвличането на лимфните възли само по себе си не е с лоша прогноза и не оказва негативен ефект върху преживяемостта като цяло.¹⁸

Гранични овариални тумори, диагностицирани по време на бременност, показват висока честота на агресивни характеристики и рядко се стадират правилно. Поради това *Fauvet R, et al.*¹⁹ считат, че първоначално трябва да се извърши аднексектомия и да се обсъди и планира рестадиране.

Хирургични техники за съхраняване на фертилитета и следоперативно проследяване

От гледна точка на хирургичния подход (лапароскопия/лапаротомия) лапароскопското третиране на ГЕОК се съпровожда с по-висока честота на нарушение целостта на кистата, дисеминация на процеса и неправилно стадиране (33.9% срещу 12.4%).²⁰ По-голяма е честотата на рецидиви след лапароскопско проведено консервативно лечение в сравнение с лапаротомията (14.9 срещу 7.7%).²⁰ Специфично усложнение на лапароскопията в тези случаи са метастази в мястото на портове.

Следоперативното проследяване на пациентките трябва да е продължително, а според някои продължава цял живот поради това, че рецидив може да се получи и 15 години след оперативно лечение. Следоперативното проследяване включва клинични прегледи и определяне на СА125 на всеки три месеца през първите две години и на всеки шест месеца за следващите три, след което – ежегодно.¹¹ При ретроспективно проучване върху 266 пациентки с ГОТ *Shih et al.*²¹ установяват следните рискови фактори за рецидив: стадий на болестта при диагностициране, повишени предоперативни стойности на СА125, наличие на инвазивни импланти и микропапиларна хистология. Тези фактори следва да се имат предвид при проследяване.

Честотата на рецидиви след запазващо фертилитета хирургично лечение се движи в доста широки граници – от 5% до 33%. Няколко проучвания сравняват резултати от радикално и консервативно хирургично лечение; процентът на рецидив е малко по-висок при жени със запазващо фертилитета хирургично лечение, отколкото в групата с радикална хирургия. Ново проучване на *Park et al.*²² не откриват такава разлика (5.1%

срещу 4.9%, $p = 0.923$). Начинът на рецидивирание обаче се различават: при запазващо фертилитета лечение най-често той се развива върху останалата част от яйчника.

След приключване на фертилните намечения на пациентката следва да се обсъди довършване на радикалното оперативно лечение. Друга възможност е да се изчака, докато се развие евентуален рецидив и след това да се пристъпи към радикално лечение, тъй както честотата на рецидиви е 0-20%. Предвид това, че повечето рецидиви са също с гранична малигненост и по-добра прогноза, някои автори предлагат това да не е задължително, ако пациентът се ангажира с редовно проследяване. Това, от своя страна, води до сериозно психологическо въздействие, което също трябва да се има предвид.²³ С цел да се намали морбидността, свързана с довършване на лечението, може да бъде извършена само салпинго-оофоректомия и да се избегне хистеректомията, поради това, че досега не е наблюдаван рецидив само върху матка.

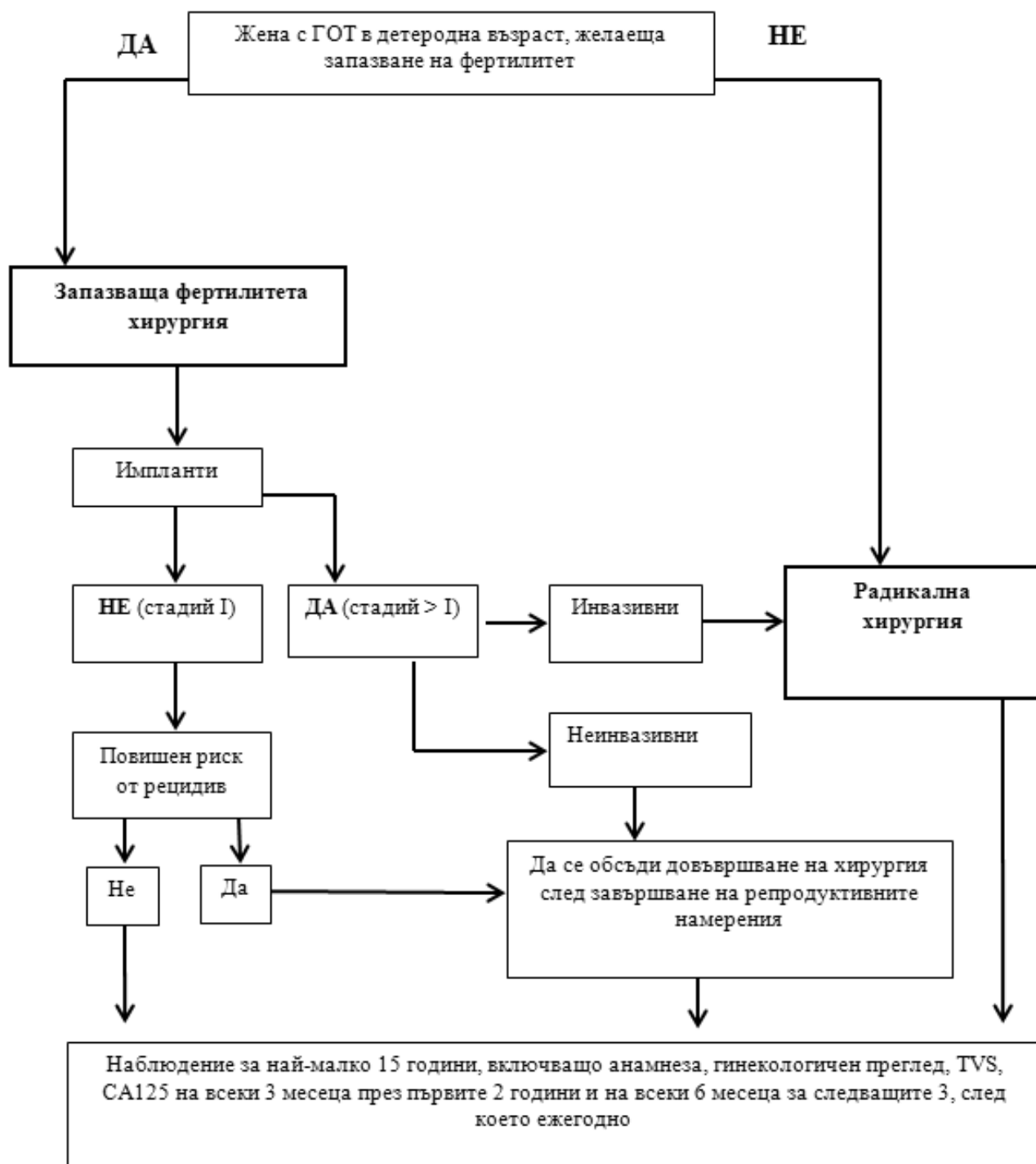
Около една трета от жените с органично съхраняващо лечение при ГЕОК е възможно да забременеят, без негативно влияние на бременността върху болестта. Често се налага индукция на овулацията. Ролята на контролираната овариална хиперстимулация в контекста на IVF при жени с ГЕОК понастоящем е обект на дебати.^{24, 25}

Въз основа на съвременните схващания предлагаме алгоритъм на поведение при жени във фертилна възраст и ГОТ (Фиг. 1).

Заклучение

При епителни овариални тумори с гранична малигненост консервативно хирургично лечение е възможно при положение, че се извършва от обучен и информиран хирургичен екип, с надеждна патоморфологична диагноза, възможности за следоперативно проследяване и пълна информираност и кооперативност на пациентката.

ХИРУРГИЯ, СЪХРАНЯВАЩА ФЕРТИЛИТЕТА



Фигура 1. Алгоритъм на поведение при гранични овариални тумори.

ЛИТЕРАТУРА

1. Lalwani N, Shanbhogue AK, Vikram R, et al. Current update on borderline ovarian neoplasms. *AJR Am J Roentgenol* 2010; 194 (2): 330-336
2. Tavassoli FA, Devilee P, eds. World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics. Tumours of the breast and female genital organs. Lyon: IARC Press, 2003
3. Skírnisdóttir I, Garmo H, Wilander E, Holmberg L. Borderline ovarian tumors in Sweden 1960-2005: trends in incidence and age at diagnosis compared to ovarian cancer. *Int J Cancer* 2008; 123 (8): 1897-1901
4. Hannibal CG, Huusom LD, Kjaerbye-Thygesen A, et al. Trends in incidence of borderline ovarian tumors in Denmark 1978 – 2006. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2011; 90: 305-312
5. Cadron I, Leunen K, Van Gorp T, et al. Management of borderline ovarian neoplasms. *J Clin Oncol* 2007; 25 (20): 2928-2937
6. Messalli EM, Grauso F, Balbi G, et al. Borderline ovarian tumors: features and controversial aspects. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013; 167 (1): 86-89
7. Wong HF, Low JJ, Chua Y, et al. Ovarian tumors of borderline malignancy: a review of 247 patients from 1991 to 2004. *Int J Gynecol Cancer* 2007; 17: 342-349
8. Maltaris T, Boehm D, Dittrich R, et al. Reproduction beyond cancer: a message of hope for young women. *Gynecol Oncol* 2006; 103: 1109-1121
9. Nam JH, Park JY. Fertility-sparing surgery for young women with early-stage epithelial ovarian cancer. *Gynecol Obstet Invest.* 2013; 76(1):14-24.
10. Abascal-Saiz A, Sotillo-Mallo L, de Santiago J, Zapardiel I. Management of borderline ovarian tumours: a comprehensive review of the literature. *Ecancermedicalscience* 2014; 8: 403
11. Fischerova D, Zikan M, Dundr P, Cibula D. Diagnosis, treatment, and follow-up of borderline ovarian tumors *Oncologist* 2012; 17: 1515-1533
12. Park JY, Kim DY, Suh DS, et al. Outcomes of fertility-sparing surgery for invasive epithelial ovarian cancer: oncologic safety and reproductive outcomes. *Gynecol Oncol* 2008; 110: 345-353
13. du Bois A, Ewald-Riegler N, du Bois O, et al. Borderline tumors of the ovary: A systematic review. *Geburtsh Frauenheilk* 2009; 69: 807-833
14. Morice P, Uzan C, Fauvet R, et al. Borderline ovarian tumour: pathological diagnostic dilemma and risk factors for invasive or lethal recurrence. *Lancet Oncol* 2012; 13(3): e103-15
15. Ledermann JA, Raja FA, Fotopoulou C, et al. ESMO Guidelines Working Group. 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
16. Kleppe M, Bruls J, Van Gorp T, et al. Mucinous borderline tumours of the ovary and the appendix: a retrospective study and overview of the literature. *Gynecol Oncol* 2014; 133 (2): 155-158
17. Uzan C, Berretta R, Rolla M, et al. Management and prognosis of endometrioid borderline tumors of the ovary. *Surg Oncol* 2012; 21 (3): 178-184
18. Lesieur B, Kane A, Duvillard P, et al. Prognostic value of lymph node involvement in ovarian serous borderline tumors. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 204 (5): 438.e1-7
19. Fauvet R, Brzakowski M, Morice P, et al. Borderline ovarian tumors diagnosed during pregnancy exhibit a high incidence of aggressive features: results of a French multicenter study. *Ann Oncol* 2012; 23 (6): 1481-1487
20. Fauvet R, Boccara J, Dufournet C, et al. Laparoscopic management of borderline ovarian tumors: Results of a French multicenter study. *Ann Oncol* 2005; 16: 403-410
21. Shih KK, Zhou Q, Huh J, et al. Risk factors for recurrence of ovarian borderline tumors. *Gynecol Oncol* 2011; 120 (3): 480-484
22. Park JY, Kim DY, Kim JH, et al. Surgical management of borderline ovarian tumors: The role of fertility-sparing surgery. *Gynecol Oncol* 2009; 113 (1): 75-82
23. Tropé CG, Kaern J, Davidson B. Borderline ovarian tumours. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2012; 26 (3): 325-336
24. Fauvet R, Poncelet C, Boccara J, et al. Fertility after conservative treatment for borderline ovarian tumors: a French multicenter study. *Fertil Steril* 2005; 83: 284-290
25. Daraï E, Fauvet R, Uzan C, et al. Fertility and borderline ovarian tumor: a systematic review of conservative management, risk of recurrence and alternative options. *Hum Reprod Update* 2013; 19 (2): 151-166

////////////////////////////////////

**ОБЕМ И ГРАНИЦИ НА СИСТЕМНАТА ЛИМФНА
ДИСЕКЦИЯ ПРИ ПЪРВИЧНО РАНЕН ОВАРИАЛЕН
КАРЦИНОМ**

////////////////////////////////////

проф. д-р Стефан Иванов, дмн

СБАГАЛ Проф. д-р Димитър Стаматов – Варна

ОБЕМ И ГРАНИЦИ НА СИСТЕМНАТА ЛИМФНА ДИСЕКЦИЯ ПРИ ПЪРВИЧНО РАНЕН ОВАРИАЛЕН КАРЦИНОМ

проф. д-р Стефан Иванов, дмн

СБАГАЛ Проф. д-р Димитър Стаматов – Варна

ОБЗОР

Цел на този обзор е да се обобщят литературните данни при ранен овариален карцином (ОК) (стадий I и II), начина и обема на метастазиране, както и необходимостта и ефективността от тазова и парааортална лимфна дисекция. Обобщавайки данните от проспективни и ретроспективни научно-клинични изследвания в тази област, са представени резултати, касаещи метастазирането и преживяемостта при ранен ОК. Изследвайки обема и границите на лимфната дисекция, обзорът извежда основни практически доказателства и препоръки, които да се използват в онкогинекологичната хирургия.

Увод

Настоящата статия е съвременен обзор, обобщаващ световния опит на водещи центрове и клиники по света в областта на лечението на ранен овариален карцином (ОК).^{1-6, 26-28, 31, 32}

Хирургично стадиране при овариален карцином

Според всички автори ОК трябва да се отстрани интактно, като при всички операции се провежда гефрирно изследване. Хирургичното лечение включва: тотална абдоминална хистеректомия, двустранна салпинго-оофоректомия и хирургично стадиране, включващо системна тазова и/или парааортална лимфна дисекция.

Хирургичното стадиране при всички пациентки е задължително и включва^{6, 14, 19, 20, 24, 32}: (а) цитологично изследване на асцитна течност; (б) при липса на асцит – цитологично изследване на смив; (в) системно изследване на интраабдоминалните органи и повърхности; (г) всички суспектни 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. Ако не се открият метастази, се прави рутинна тазова лимфна дисекция. Ако се открият уголемени парааортални лимфни възли, те се резецират като се провежда системна парааортална лимфна дисекция.

Метастатично въвлечане на тазови и парааортални лимфни възли

Епителните ОК според повечето автори метастазират по три различни начина: интраперитонеален (в коремна кухина), лимфогенен и хематогенен.⁷⁻¹⁴ По отношение на лимфогенното метастазирание метастазите засягат главно парааорталната област.¹⁵⁻¹⁹ Счита се, че туморните клетки следват лимфните съдове, които са по хода на овариалната артерия и вена, *lig. infundibulopelvicum* до високата парааортална област и реналната вена.²¹⁻²⁵ Тазовите метастази се срещат също често; в тези случаи туморните клетки се разпространяват по различен начин по хода на параутеринните съдове в широката връзка към утеринната артерия и вена и към илиачните съдове.²⁹⁻³² При някои пациентки се срещат изолирани ингвинални метастази. Счита се, че туморните клетки се придвижват по хода на *lig. rotundum* към ингвиналните лимфни възли или по хода на илиачните съдове към феморалните съдове.

Според FIGO епителният ОК с лимфни метастази се класифицира като стадий III C, даже при липса на перитонеални метастази. Според хирургичното стадиране на ОК обемът на лимфната дисекция се различава в различните центрове и клиники.²⁹⁻³¹ Приема се, че адекватната лимфна дисекция включва минимум десет лимфни възла. По-големият брой премахнати лимфни възли води до увеличаване на шанса да се открият метастази. Най-значителните анатомични места за метастазирание са парааортална и паракавална област – между ренална вена и долна мезентериална артерия, общи, вътрешни и външни илиачни съдове и obturatorната ямка.

В изследванията си повечето автори се стремят да идентифицират лимфни

метастази при ОК в стадий I и II, изследват различните хистологични субтипове, грейдинга и влиянието им върху метастазирането. Анализират се ипсилатерални и контралатерални тазови лимфни метастази при макроскопски унилатерален тумор. Според повечето автори в стадий I се установяват метастази в 4% от пациентките, в стадий II – 16.5% и в стадий III – в 20%. Най-висока честота на лимфни метастази се срещат при серозен карцином (23.3%), а най-ниска – при муцинозен карцином (2.6%). В стадий I и II се установяват в 14.2% метастази в лимфни възли, като в 7.1% те са в парааортална област, а в 2.9% – в тазова област. В двете анатомични области метастазите в лимфните възли възлизат на 4.3%.

Според повечето автори лимфната дисекция не се извършва само при пациентки с грейдинг 1 (G1) на муцинозни карциноми.⁴⁻⁸ При парааортално въвлечане метастазите в 8.7% са в областта на долна мезентериална артерия. В тези случаи парааорталната лимфна дисекция е от полза при назначаването на адювантна терапия.

Рисковите фактори за метастазирание при ОК са двустранни тумори (26.8% срещу 7.5% при едностранни), позитивна цитология (22.4% срещу 9.1% при негативна цитология) и асцит (28.2% срещу 9.3% при липса на асцит). Според повечето автори хистологичният вид и степента на диференциация също играят важна роля като рискови фактори: при серозен карцином – 28%, при другите хистологични видове – 9%. При високодиференциран карцином рискът е 2.7%, при умеренодиференциран – 1.9%, а при нискодиференциран – 23.2%. Даже при едностранна локализация метастазирането в лимфни възли е в повечето случаи двустранно: в 50% метастазите са едностранни, в 40% са двустранни и в 10% са контралатерални.⁵⁻⁸

Роля и място на системната лимфаденектомия – аортна и тазова лимфна дисекция

Напоследък в световен мащаб се увеличава делът на извършена лимфна дисекция в елитни онкогинекологични клиники от 24% на 55% (2005-2011 г.).¹⁰ Според повечето автори при начален муцинозен карцином не се препоръчва извършването на лимфна дисекция. Рецидиви се установяват при 14.6% от оптимално стадирани жени, докато при болни без лимфаденектомия рецидиви се наблюдават в 34.8%, а при жени без перитонеална биопсия – в 35.7%. Петгодишната преживяемост при хирургично стадирани болни, пациентки без лимфаденектомия и индивиди без перитонеална биопсия е съотавено 89%, 71% и 65%.⁸⁻¹⁰ Повечето от литературните данни сочат, че пациентки с парааортална и тазова лимфна дисекция имат по-висока тригодишна преживяемост от тези, на които е извършена само тазова лимфна дисекция – съответно 77.9% срещу 69%.⁹ Рецидивирването в областта на малък таз е 39.1%, в коремна кухина – 18.3% и в ретроперитонеални лимфни възли – 18.3%.^{11,12}

Според няколко авторитетни проучвания се определят и сентинелни лимфни възли, като маркирането им става чрез инжектиране на багрило в яйчниковите лигаменти. Сентинелните лимфни възли се намират в парааорталната лимфна област; на левия яйчник се намират над нивото на долна мезентериална артерия, а на десния се намират по-ниско от нивото на артерията.¹²

Обем и граници на лимфаденектомия

Първичното лечение на ранния ОК (стадий I и II) е хирургично и включва тотална абдоминална хистеректомия, двустранна салпинго-оофоректомия и хирургично

стадиране, включващо системна тазова и/или парааортална лимфна дисекция. При болен с муцинозен карцином се извършва и оментектомия. Според някои чужди и наши автори интраоперативно може да се разреже матката, за да се изключи първична туморна множественост, при което може да се разшири хирургичната интервенция.^{15, 26} Само в стадий IA, G1, на серозен ОК в репродуктивна възраст е възможно да се извърши органосъхраняваща операция: освен аднексектомия с овариалния тумор, да се резецира другия яйчник с оментектомия, лаваж на коремна кухина и селективна тазова и парааортална лимфна дисекция. При този подход част от болните (20-25%) се престадират в стадий III заради метастази в лимфни възли и оментум.

При муцинозен карцином органосъхраняващи операции трябва да се извършват по изключение поради висок риск от рецидиви. Лош прогностичен фактор е светлоклетъчният карцином, т.е. и при него не бива да се извършват органосъхраняващи операции.^{15, 31, 32}

През последните години бързо навлезе и лапароскопската хирургия при начален ОК, включваща двустранна салпинго-оофоректомия с лапароскопски асистирана вагинална хистеректомия или лапароскопска хистеректомия, тазова лимфна дисекция, резекция на *lig. infundibulopelvicum*, оментектомия и апендектомия. При този вид хирургия рецидиви се наблюдават в 8.4%. Ако сравним двата метода (отворена и лапароскопска хирургия), няма разлика в обема и броя на отстранените лимфни възли. Извършването на парааортална и тазова лимфна дисекция подобрява стадирането и определя необходимостта от провеждането на следоперативна адювантна терапия. Всичко това води до редуциране на процента на рецидиви, а така също подобрява преживяемостта на пациентката.

Откриването на значителен процент метастази (14.2%) задължава да се извършва системна лимфна дисекция, включваща поне 10 лимфни възли, а не минимален брой от два лимфни възела. Парааорталното разпространение се счита за главното място на метастазирание на ОК. Поради факта, че една четвърт от пациентките имат само тазови лимфни метастази, е необосновано да не се извърши тазова лимфна дисекция. Също така тазовата лимфна дисекция трябва да е двустранна поради факта, че метастазите в контралатералната страна са с честота 16-18%.

Оптималното хирургично стадиране селектира пациентки, които нямат полза от адювантна следоперативна химиотерапия – с високо до умерено диференцирани карциноми. Ето защо, за да се осигури добро следоперативно лечение на пациентки с аднексиална туморна маса, е важно предоперативно да се различи доброкачествена от злокачествена находка. Предоперативната оценка на аднексиални туморни формации все още е голямо предизвикателство и липсва перфектна диагностична стойност. Диагностична процедура с добри показатели е геффрирното изследване – отлична специфичност и задоволителна чувствителност; ето защо при някои пациентки диагнозата се поставя след хирургично лечение (рестадираща хирургична интервенция). При тези процедури шансът за повишаване на стадия до III-IV е около 30%.

Обобщавайки всички публикации, особено по отношение на грейдинг и хистологичен субтип, се стига до заключение, че позитивни лимфни възли при тумори G1 са 4%. Що се отнася до хистологичните подвидове, при муцинозни тумори позитивните лимфни възли възлизат на 2.6%. Най-голям процент метастази в лимфни възли се откриват при ниско диференцирани (G3) карциноми и/или при серозни хистологични подтипове. Според водещите световни клиники неизвършването на системна лимфна дисекция е показано единствено при муцинозни тумори с G1.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При ранен ОК, ограничен в яйчници и малък таз, се препоръчва извършване на парааортална лимфна дисекция чрез двустранно отпрепарирание на лимфните възли от *v. cava* и аорта до нивото на *a. mesenterica inferior* (за предпочитане до нивото на реналните съдове). Препоръчва се също и тазова лимфна дисекция по хода на общите илиячни съдове, obturatorната ямка до предната част на obturatorния нерв. При ранен ОК, въвличащ таз и горна коремна кухина, се обсъжда извършването на двустранна парааортална и тазова лимфна дисекция. При муцинозен карцином в стадий I не се препоръчва системна лимфна дисекция. При ОК с гранична малигненост не се препоръчва системна лимфна дисекция, освен оментектомия и множествени перитонеални биопсии. Лимфната дисекция спомага за точно хирургично стадиране и използването ѝ значително 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. 2014; 132 (2): 411-415

ОБЕМ И ГРАНИЦИ НА СИСТЕМНАТА ЛИМФНА ДИСЕКЦИЯ

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*. 2013; Dec 18
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, Benedetti Panici P, 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
22. Tan DS, Agarwal R, Kaye SB. Mechanisms of transcoelomic metastasis in ovarian cancer. *Lancet Oncol* 2006; 7: 925-934
23. Suzuki M, Ohwada M, Yamada T, et al. Lymph node metastases in stage I epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2000; 79: 305-308
24. Morice P, Youlie F, Camatte S, et al. Lymph node involvement in epithelial ovarian cancer: analysis of 276 pelvic and paraaortic lymphadenectomies and surgical implications. *Y Am Coll Surg* 2003; 197: 198-205
25. Negishi H, Takeda M, Fujimoto T, et al. Lymphatic mapping and sentinel node identification as related to the primary sites of lymph node metastasis in early stage ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2004; 94: 161-166
26. Takeshima N, Hirai Y, Umayahara K, et al. Lymph node metastasis in ovarian cancer: difference between serous and non-serous primary tumours. *Gynecol Oncol* 2005; 99: 427-431
27. Nomura H, Tsuda H, Susumu N, et al. Lymph node metastasis in grossly apparent stages I and II epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2010; 20: 341-345
28. Fournier M, Stoeckle E, Guyon F, et al. Lymph node involvement in epithelial ovarian cancer: sites and risk factors in a series of 355 patients. *Int J Gynecol Cancer* 2009; 19: 1307-1313
29. Desteli GA, Gultekin M, Usubutun A, et al. Lymph node metastasis in grossly apparent clinical stage IA epithelial ovarian cancer: Hacettepe experience and review of literature. *World Journal Surg Oncol* 2010; 8: 106
30. Ayhan A, Gultekin M, Taskirana C, et al. Lymphatic metastasis in epithelial ovarian carcinoma with respect to clinicopathological variables. *Gynecol Oncol* 2005; 95: 400-404
31. Gemini P, Bremer G, Kruitwagen R, Mol BW. Diagnostic accuracy of frozen section diagnosis of the adnexal mass: a metaanalysis. *Gynecol Oncol* 2005; 96: 1-9
32. Chan YK, Munro EG, Cheung MK, et al. Association of lymphadenectomy and survival in stage I ovarian cancer patients. *Obstet Gynecol* 2007; 109: 12-9
33. Benedetti Panici P, Maggioni A, Hacker N, et al. Systematic aortic and pelvic lymphadenectomy versus resection of bulky nodes only in optimally debulked advanced ovarian cancer: a randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 6

////////////////////////////////////

**ПАРАМЕТРИ ЗА МАКСИМАЛНА/ОПТИМАЛНА
ЦИТОРЕДУКЦИЯ ПРИ ПЪРВИЧНО АВАНСИРАЛ
ОВАРИАЛЕН КАРЦИНОМ**

////////////////////////////////////

доц. д-р Божидар Славчев, дм¹

д-р Красимир Недялков²

¹СБАЛАГ *Майчин дом* – София

²Първа акушеро-гинекологична болница *Света София* – София

ПАРАМЕТРИ ЗА МАКСИМАЛНА/ОПТИМАЛНА ЦИТОРЕДУКЦИЯ ПРИ ПЪРВИЧНО АВАНСИРАЛ ОВАРИАЛЕН КАРЦИНОМ

доц. д-р Божидар Славчев, дм¹

д-р Красимир Недялков²

¹СБАЛАГ *Майчин дом* – София

²Първа акушеро-гинекологична болница *Света София* – София

ОБЗОР

При първично авансирал овариален карцином (ОК) (стадий III-IV) адекватното лечение включва стадиране, максимална циторедукция и химиотерапия. Максималната циторедукция се основава на комплексни хирургични комбинации за постигане на оптимална циторедукция или минимална остатъчна болест. Съвременните резултати по отношение на максимална циторедукция, приемлива заболеваемост, смъртност и химиотерапия са критерии за максимална преживяемост и адекватно качество на живот.

Увод

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.^{1, 2} Напреднал ОК се третира с комбинация от циторедуцираща (ЦР) хирургия и химиотерапия, което предлага подобрена преживяемост.^{3, 4} Цел на хирургията в тези случаи е постигането на макроскопска туморна резекция (пълна циторедукция) на болестта.

Алгоритми за максимална циторедуцираща хирургия

*Griffiths*⁵ за пръв път демонстрира

стойността на ЦР през 1975 г. Много ретроспективни проучвания и анализи потвърждават, че количеството остатъчна тъкан корелира директно с преживяемостта.⁶ Адекватността на хирургичната ЦР 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 преживяемост⁶; допълнителни проучвания доказаха, че съществен фактор за нивото на преживяемост е ЦР под 1 cm.⁷ Въз основа на тези и други анализи Gynecologic Oncology Group определя оптималната ЦР като максимален размер на остатъчна болест ≤ 1 cm. Ползата от ЦР се очертава и при пациенти с ОК стадий IV (паренхимни чернодробни

метастази, далечни белодробни метастази и плеврални изливи).⁸

Практически не съществуват прецизни и валидирани критерии за определяне на предоперативни критерии за ЦР. Обичайно се включват комбинация между компютър-томографски образ, ниво на туморен маркер СА125 и клиничен преглед за определяне на перспективите на ЦР, но възможностите за радикалност се преценяват интраоперативно. Успешната хирургична ЦР представлява комплекс от различни оперативни компоненти.⁹⁻¹¹ При всяка хирургия има деструктивна част, която при ЦР е обширна и многоорганна, и възстановителна част, която започва след това.

Лапаротомия. Разрезът е винаги обширен вертикален и при нужда достига до симфизио-кисифоиден 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. Извършва се цялостна инфраколична и супраколична ориентация. Находки от обширни чернодробни паренхимни метастази, масивна инфилтрация в мезентериум на търки черва, високи и обемисти парааортални метастази обезмислят ползата от ЦР.

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 отясно и пикочни пътища. Обширни площи от париетален перитонеум могат да се отстранят като „престилка” око-

ло 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 ЦР 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 париеталния 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 артерии 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 напреднал 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 лезии на мехура или частична резекция на стената.

Лимфна дисекция: тазова, парааортална и инфрадиафрагмална. Лимфна дисекция при напреднал ОК с цел стадиране или циторедукция включват инфраренални, десни и ляви инфраезентериални и тазови лимфни възли; най-честите лимфогенни метастази включват инфраренално ниво в началото на овариалните съдова. Съвременни стандартни резекции включват избирателно двустранни парааортални възли^{13, 14} при ОК и при първичен перитонеален карцином¹⁵. При разпространени лимфни метастази е възможно ретроперитонеалната лимфна дисекция да предхожда оперативната интервенция и да определи хирургичните възможности на циторедукция.

Диафрагмална резекция. Многобройни съобщения през последните 20 години установяват съществени преимущества на резекция на диафрагмални метастази при ОК. Достъпът до диафрагмалната 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 инфилтрация. През последните 10 години са прилагани различни процедури за преценка на ОК в стадии IIIВ-IVА – трансдиафрагмална торакоскопия¹⁵ или видеоасистирана торакоскопска хирургия (VATS).¹⁶

Спленектомия. Нуждата от спленектомия при ОК стадий III се установява при 5-11% от хирургичната ЦР. Най-често хилусът на далака се обхваща при масивни метастази на оментум или лезии на капсула или паренхим. Ползата от спленектомия, като част от ЦР, се подчертава в многобройни съобщения с приемлива заболеваемост, смъртност и удължена преживяемост. Най-неприятни усложнения са лезии на опашката на панкреаса с продължително изтичане на секреция.¹⁷

Дистална панкреатектомия. Въпреки че опашката на панкреаса, заедно с далака, се засяга от ОК, истински метастази са изключително рядки. *Yildirin et al.*, 2005¹⁸, 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.*, 2009¹⁹, 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 – CUSA, Habib RFA.

Фактори и типове на циторедуктивна хирургия

Смята се, че има три независими фактора, които намаляват вероятността за постигане на пълна циторедукция²⁰: (1) обхващане на тънки черва от процеса, което би наложило множествени чревна резекция (> 2) или ангажираност на мезентериални съдове с повишена морбидност и компромис на качеството на живот, (2) инфилтрация на портална вена: обемна инфилтрация в общия случай прави нълната 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 супрахепатални съдове, причинявайки фиксиране на черния дроб²⁰.

Може да се определят три типа хирургична интервенция²⁰: (1) стандартна хирургична интервенция, като минимум – хистеректомия, двустранна аднексектомия с ексцизия на тазов перitoneum, тотална оментектомия, включваща супраколичен оментум, апендектомия, отстраняване на уголемени или пакети от тазови и параортални лимфни възли, частични резекции на перитонеум; (2) радикална хирургия, добавена към гореспоменатите елементи, *en bloc* екстирпирание на матка, два 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 гастректомия¹⁷.

При неосъществима оптимална циторедукция (стадий III C и IV) са възможни

варианти на неоадювантна химиотерапия и/или междинна циторедукция.^{21, 22} Лапароскопските възможности при авансирал ОК на този етап се изчерпват с хистологична диагноза и преценка на резектабилност на перитонеалната карциноматоза.²³

Заклучение

Циторедуктивна хирургия с оптимална агресивност при напреднал ОК преди адювантна химиотерапия е свързана с доказана максимална пет- и дори десетгодишна преживяемост и достоверно подобрене на качество на живот в сравнение с остатъчна болест от 5 mm до 1 cm. При остатъчна болест над 1 cm хирургични интервенции са мотивирани като палиативни или симптоматични процедури.

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. Sehoul 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

ПАРАМЕТРИ ЗА МАКСИМАЛНА/ОПТИМАЛНА ЦИТОРЕДУКЦИЯ

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. Takeshima N, et al. Lymph node metastasis in ovarian cancer: difference between serous and non-serous primary tumors. *Gynecol Oncol* 2005; 99: 427-431
14. Morice P, et al. Lymph node involvement in epithelial ovarian cancer: analysis of 276 pelvic and paraaortic lymphadenectomies and surgical implications. *J Am Coll Surg* 2003; 197: 198-205
15. Aletti GD, et al. Pattern of retroperitoneal dissemination of primary peritoneal cancer: basis for rational use of lymphadenectomy. *Gynecol Oncol* 2009; 114: 32-36
16. 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
17. Eisenkop SM, et al. Splenectomy in the context of primary cytoreductive operations for advanced epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2006; 100: 344-348
18. 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
19. 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
20. 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
21. Vergote I, et al. surgery or neoadjuvant chemotherapy followed by interval debulking surgery in advanced ovarian cancer. *Eur J Cancer* 2011; 4 (Suppl. 3): S88-92
22. 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
23. Deffieux X, Castaigne D, Pomel C. 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

////////////////////////////////////

**ЦИТОРЕДУКТИВНА ХИРУРГИЯ, НОРМОТЕРМИЧНА
И ХИПЕРТЕРМИЧНА ИНТРАПЕРИТОНЕАЛНА
ХИМИОТЕРАПИЯ (НІРЕС) В ЛЕЧЕНИЕТО НА
ПЪРВИЧНО АВАНСИРАЛ И РЕЦИДИВИРАЩ
ОВАРИАЛЕН КАРЦИНОМ**

////////////////////////////////////

доц. д-р Александър Юлиянов, дм, FACS

МБАЛ Св. Иван Рилски–Парк, Стара Загора

ЦИТОРЕДУКТИВНА ХИРУРГИЯ, НОРМОТЕРМИЧНА И ХИПЕРТЕРМИЧНА ИНТРАПЕРИТОНЕАЛНА ХИМИОТЕРАПИЯ (НІРЕС) В ЛЕЧЕНИЕТО НА ПЪРВИЧНО АВАНСИРАЛ И РЕЦИДИВИРАЩ ОВАРИАЛЕН КАРЦИНОМ

доц. д-р Александър Юлианов, дм, FACS

МБАЛ Св. Иван Рилски–Парк, Стара Загора

ОБЗОР

Овариалният карцином (ОК) все още е терапевтичен проблем в онкологичната практика поради релативно незадоволителни нива на дефинитивно излекуване и преживяемост без рецидив на болестта. Перитонеалното разпространение е елемент от естественото развитие на ОК, като в голяма част от случаите перитонеалната карциноза е единствена локализация на прогресиращ/рецидивиращ ОК. В този контекст през последната декада нормотермична и хипертермична интраперитонеална химиотерапия (НІРЕС), и циторедуктивна хирургия са интензивно проучвани терапевтични опции като потенциално средство за оптимизиране на резултатите от лечението на пациенти с ОК. Литературните данни демонстрират значителен потенциал и на трите методики по отношение на постигане на локален контрол както при първично авансирана, така и при рецидивираща болест. Липсата на резултати от рандомизирани проучвания обаче все още ограничава по-широката и стандартна употреба на НІРЕС в лечението на ОК.

Увод

Поради сравнително безсимптомно протичане на болестта диагноза *овариален карцином* (ОК) нерядко се поставя при вече налична перитонеална карциноза (ПК). Перитонеално разпространение е елемент от естественото развитие на ОК, като в голяма част от случаите ПК е единствена локализация на прогресиращ/рецидивиращ ОК.

Стандартна терапевтична стратегия при ОК е циторедуктивна хирургия (ЦРХ), последвана от платина/таксан-базирана системна химиотерапия. Ограниченото разпространение на болестта в перитонеална кухина и чести рецидиви/прогресия на фона на стандартно лечение насочват към проучвания на възможности и за локално интраперитонеално приложение на цитостатични медикаменти.

Развитие на концепцията за интраперитонеална химиотерапия

През 1978 г. е предложена хипотеза, предполагаща постигане на значително по-високи перитонеални и интрадуморни концентрации на цитостатик при интраперитонеална апликация в сравнение с венозно приложение, като в същото време системната експозиция на медикамента остава минимална.¹ За по-голяма част от цитостатиците, използвани и за лечение на ОК, валидността на тази хипотеза днес е потвърдена от последвали фармакокинетични проучвания (Табл.1).²

Множество интензивни клинични проучвания през последната декада добавиха сериозни доказателства за онкологични предимства при инициално добавяне на нормотермична интраперитонеална химиотерапия (ИПХТ) в лечебния план. През 2006 г. *Armstrong et al.* в проспективно рандомизирано проучване на интраперитонеална нормотермична химиотерапия с *paclitaxel* и *cisplatin*,

добавена към стандартното им интравенозно приложение при пациенти, претърпели ЦРХ, демонстрират увеличена с 16 месеца обща преживяемост (65.6 срещу 49.7 месеца).³ Последващи други рандомизирани студии репродуцират подобни резултати. Мета-анализ на девет рандомизирани проучвания, включващи 2 119 пациенти, установява достоверно увеличаване на обща преживяемост при пациенти с добавена ИПХТ в осем от проучванията, както и на преживяемостта без болест в пет от тях.⁴ Канадска работна група за проучване на ИПХТ въз основа на системен анализ на девет рандомизирани студии също установява увеличаване на средната обща преживяемост в резултат на включване на ИПХТ в терапевтичната схема.⁵ 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.⁶⁻⁸ В резултат на натрупани доказателства National Cancer Institute (NCI) предлага да се обсъжда ИПХТ

Таблица 1. Стойности на съотношения перитонеална/плазмена максимална концентрация и бионаличност (AUC, area under the concentration versus time curve) на някои медикаменти при интраперитонеално приложение.

Медикамент	Съотношение перитонеална/плазмена максимална концентрация	Съотношение перитонеална/плазмена AUC
<i>Cisplatin</i>	20	12
<i>Carboplatin</i>	18	18
<i>Oxaliplatin</i>	25	16
<i>Paclitaxel</i>	> 1000	> 1000
<i>Docetaxel</i>	120	552
<i>Doxorubicin</i>	474	230
<i>Gemcitabine</i>		500
<i>Mitomycine</i>	71	23
<i>Mitoxantrone</i>	57	115
<i>Melphalan</i>	93	65

Таблица 2. Медикаменти с противотуморна активност, повишаваща се в условия на хипертермия.

<i>Cisplatin</i>	<i>Ciclophosphamide</i>
<i>Carboplatin</i>	<i>Doxorubicin</i>
<i>Oxaliplatin</i>	<i>Ifosfamid</i>
<i>Docetaxel</i>	<i>Melphalan</i>
<i>Gemcitabine</i>	<i>Vinorelbine</i>
<i>Mitomycine</i>	<i>Irinotecan</i>
<i>Topotecan</i>	<i>Mitoxantrone</i>

при всички пациенти, претърпели оптимална ЦРХ по повод ОК.⁹

Във всички проучвания и анализи се обръща внимание на повишена честота на усложнения, свързани с употребата на ИПХТ, както и на необходимост от генериране на бъдещи проучвания за стандартизиране на подходи и режими. Като основни недостатъци, ограничаващи приложението на нормотермичната ИПХТ, се очертават: (i) инфекции и технически проблеми, свързани с имплантирани интраперитонеални портове/многократни достъпи до перитонеалната кухина; (ii) прогресивно формиране на перитонеални сраствания в хода на лечението, сепариращи компартменти от перитонеална кухина и пречатващ достъп на медикаментите до тях; (iii) невъзможност за завършване на планираните курсове ИПХТ поради усложнения/затруднения от техническо естество; (iv) специфични неудобства и затруднения за пациента и медицинския персонал, свързани с провеждането на ИПХТ.

Наред с горепосочените проблеми остават все още незадоволителни и дългосрочните резултати от приложението на ИПХТ – постиганото значимо удължаване на обща преживяемост не винаги резултира в подобряване на преживяемост без болест, а рецидиви се регистрират при около две трети от пациентите. Въпреки това, натрупаните литературни данни за онкологична ефективност на нормотермична ИПХТ са с най-високо ниво на доказателствена стойност и степен на препоръчителност А.

Хипертермична интраперитонеална химиотерапия (HIPEC)

Необходимостта от постигане на траен контрол на болестта и редуциране честотата на рецидиви насочва към търсене както на нови терапевтични средства, така и на опции за повишаване на ефективността на актуалните средства за лечение на ОК. Логична идея в тази насока (предвид често изолирано локално разпространение на ОК в коремна кухина) е свързана с използване на локална хипертермия. Исторически данни за ефекти на хипертермията върху карциномни клетъчни линии, както и върху тумори на експериментални животни, демонстрират директни и индиректни цитотоксични ефекти, свързани с увреди на ДНК. Проучвания в по-ново време демонстрират и благоприятен синергизъм между хипертермия и повишена противотуморна активност и интратуморна пенетрация на редица медикаменти (Табл. 2).¹⁰⁻¹⁸

През 1980 г. *Spratt et al.* предлагат за първи път клиничен модел за приложение на HIPEC.¹⁹ Днес, над три декади по-късно, HIPEC все още е недостатъчно категорично проучена терапевтична опция в лечението на ОК. До голяма степен това статукво се дължи на наличие на сравнително ефективни лечебни алтернативи в лицето на системна химиотерапия и нормотермичната ИПХТ. От друга страна, HIPEC е комплекс-

на методика, прилагана интраоперативно като заключителен елемент след ЦРХ, изискваща специфично оборудване и квалификация, което допълнително ограничава широкото ѝ проучване и разпространение.

От хирургична гледна точка съществуват два типа на приложение на НІРЕС – при отворен корем (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 на пулсова иригационно-аспирационна система, термодатчици и система за поддържане на температура на разтвор с медикамент/-ти в предварително дефинирани граници. Публикуваните до момента студии на НІРЕС при ОК 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 нерадомизирани проучвания на ЦРХ плюс НІРЕС по повод първично авансирал/рецидивиращ ОК, публикувани между 2000 г. и 2010 г.²⁰ Въпреки нерадомизирания си характер и ред други методологични недостатъци, намаляващи доказателствената им стойност, общо за всички тези проучвания е отчетено удължаване на преживяемостта при включване на НІРЕС в терапевтичния план. В друг системен обзор *Chan et al.* анализират 24 проучвания, включващи 1167 пациенти, претърпели ЦРХ плюс НІРЕС по повод ОК²¹; използваните протоколи за НІРЕС варират в релативно широки граници: средна таргетна интраабдоминална температура – 42°C (от 37°C до 45°C), средна продължителност на експозиция – 90 минути (от 60 до 120 мину-

ти), средна продължителност на интервенцията ЦРХ плюс НІРЕС – 480 минути (от 330 до 620 минути), постигната оптимална циторедукция – средно при 66.3% от пациентите (от 19% до 100%), дефиниция за оптимална ЦРХ, варираща от липса на видима резидуална болест до наличие на остатъчни депозити с размер < 2 см. Обобщените данни от тези студии демонстрират постигане на средна обща преживяемост 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 на НІРЕС в лечението на ОК.

При актуално търсене (към месец август 2014 г.) в регистъра на *ClinicalTrials.gov* идентифицирахме 55 регистрирани проучвания, свързани с НІРЕС при различни тумори в коремна кухина, и 17 от тях планират проучване на НІРЕС при ОК, а 7 са проспективни рандомизирани студии (Табл. 3). За съжаление всички визирани рандомизирани проучвания са все още отворени за включване на участници/пациенти, което предполага необходимост от изчакване на минимум още 3-5 години до получаване на достоверни средносрочни резултати за преживяемост.

Както е показано на Табл. 3, понастоящем ЦРХ плюс НІРЕС се проучва като витална алтернатива на актуално стандартно лечение на ОК главно при два клинични сценария – като начална терапия и при рецидив на болестта. Наличните литературни данни и технологичен прогрес обаче аргументират проучване на лапароскопска НІРЕС като добавка към стандартно лечение при поне още два клинични сценария: (1) в неоадювантен аспект, като начална терапия при първично авансирала/нерезектабилна болест и (2) като консолидиращ терапевтичен елемент след приключване на адювантно лечение. Наличните до мо-

Таблица 3. Текущи проспективни рандомизирани проучвания на HIPEC при овариален карцином.

Идентификатор	Проучване
NCT02124421	Outcomes in CRS/HIPEC as Initial Treatment of Ovarian, Fallopian Tube and Primary Peritoneal Cancer
NCT01539785	Hyperthermic Intra-peritoneal Chemotherapy (HIPEC) in Ovarian Cancer Recurrence (HORSE)
NCT01767675	Outcomes After Secondary Cytoreductive Surgery With or Without Carboplatin Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) Followed by Systemic Combination Chemotherapy for Recurrent Platinum-Sensitive Ovarian, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer
NCT01628380	Phase 3 Trial Evaluating Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Upfront Treatment of Stage IIIC Epithelial Ovarian Cancer (CHORINE)
NCT01376752	Hyperthermic Intra-Peritoneal Chemotherapy (HIPEC) in Relapse Ovarian Cancer Treatment (CHIPOR)
NCT01091636	Intraoperative Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy With Ovarian Cancer
NCT00426257	Secondary Debulking Surgery +/- Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Stage III Ovarian Cancer

мента в литературата данни, препоръчващи включване на HIPEC в лечение на ОК, са с доказателствена стойност ниво II и II и степен на препоръчителност B.

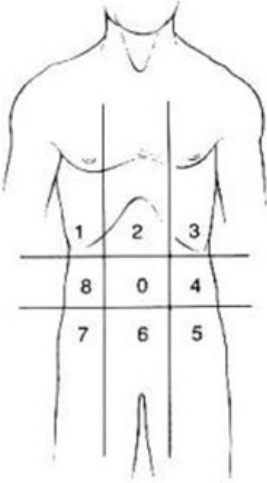
Циторедуктивна хирургия в лечението на овариален карцином

Понастоящем комбиниране на ЦРХ с медикаментозно лечение се разглежда като общоприета терапевтична стратегия при пациенти с първично авансирала болест, включително тези в стадии IIIС и IV.²² Системен анализ на 15 проучвания, проведени между 2003 г. и 2010 г., демонстрира обща преживяемост, варираща от 46.5 до 106 месеца за пациенти, претърпели пълна ЦРХ (без видима резидуална болест) и системна химиотерапия срещу 12 до 39 месеца за пациенти, при които не е постигната пълна ЦРХ (резидуален компонент ≥ 1 cm). Ста-

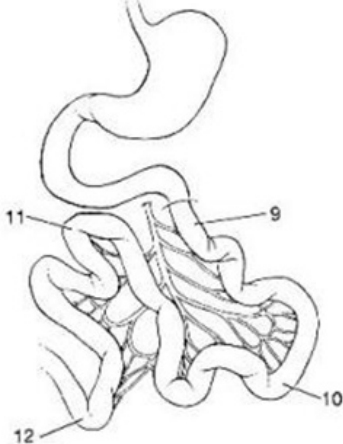
тусът на лимфните възли при пациенти с първично авансирала болест, претърпели пълна ЦРХ, не се идентифицира като независим прогностичен фактор. Подобни са резултатите от анализ на 20 проспективни проучвания в периода 2000-2010 г., изследващи комбинацията CRS+HIPEC.²⁰ Мета-анализ, обхващащ 18 проучвания в периода 1996-2011г. с 13 275 пациенти, идентифицира постигане на пълна ЦРХ и прилагане на ИПХТ като независими статистически значими фактори, асоциирани с подобряване на преживяемостта при авансирала болест.²³ Системни обзори потвърждават тези констатации.²⁴ В голяма част от проучванията обаче съществуват различия в приетите дефиниции за пълна/оптимална ЦРХ: в някои публикации терминът се дефинира единствено с липса на макроскопска резидуална болест, докато в други се приема и наличие на остатъчни депозити с различен размер. В актуален системен обзор, целящ

Индекс на перитонеална карциноза (PCI)

Регион	Размер на лезиите (Lesion Size, LS)	Точкова система (Lesion Size Score)
0 Централен	-----	LS 0 Липсват видими лезии
1 Горен десен	-----	LS 1 Лезия < 0.5 cm
2 Епигастриум	-----	LS 2 Лезия < 5 cm
3 Голем ляв	-----	LS 3 Лезия > 5 cm или конфлуиращи такива
4 Ляв латерален	-----	
5 Ляв долен	-----	
6 Тазов	-----	
7 Десен долен	-----	
8 Десен латерален	-----	
9 Проксимален йеюnum	-----	
10 Дистален йеюnum	-----	
11 Проксимален илеум	-----	
12 Дистален илеум	-----	



PCI
(Сбор от LS)



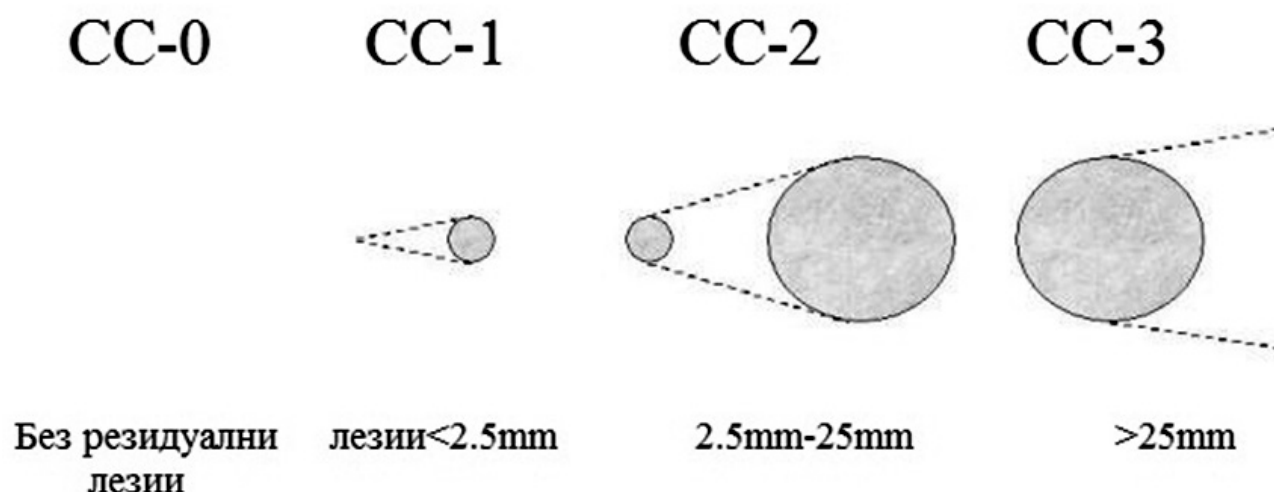
Фигура 1. Схема за калкулация на Peritoneal Cancer Index.

да идентифицира оптимална дефиниция и цел на ЦРХ при авансирала болест, само липса на макроскопско резидуално ангажиране се дефинира като пълна/оптимална циторедукция, асоциирана с достоверно удължаване на преживяемостта; тя трябва да бъде и основна цел на хирургичното лечение.²⁵ Такива са и актуалните консенсусни дефиниция и препоръки на Gynecologic Cancer Inter Group (GCIIG).²⁶ С оглед на необходимостта от адекватен анализ и сравнение на резултати от ЦРХ понастоящем е общоприета практика за стратифициране на пациентите според разпространението на болестта да се използва стойността на индекса на перитонеална карциноза (Peritoneal Cancer Index, PCI) (Фиг. 1).

Удачно е и систематично стратифициране на пациенти според пълнота на циторедукция (Completeness of Cytoreduction,

CC); най-разпространената за целта схема е представена на Фиг. 2.

Предвид висок процент на рецидиви, включително при ЦРХ с CC-0, тази стратификация на пациенти е по-скоро израз на лимитирани познания за биологията на болестта, отколкото научна обосновка. На практика дефинирането на ЦРХ с CC-0 е базирано на разделителната способност на окото на хирурга и предвид висок процент на рецидиви на болестта, включително при проведена ЦРХ с CC-0, е с ограничена прогностична стойност. От друга страна, интервенциите на ЦРХ плюс НІРЕС с CC-0 и CC-1 постигат твърде сходни далечни резултати; обяснява се с екстремно висока концентрация на цитостатици в условия на НІРЕС на дълбочина до 4-5 mm в туморната тъкан и е индиректно доказателство за ефективността на метода.



Фигура 2. Степени на пълнота на циторедукция (CC).

Вторична циторедуктивна хирургия

При пациенти, при които не е постигната пълна ЦРХ, се проучват възможности за провеждане на конвертираща химиотерапия, последвана от нова циторедуктивна интервенция. Мета-анализ на проспективни рандомизирани проучвания на този подход, включващ 853 пациенти, не установява разлики в преживяемостта в сравнение със самостоятелно системно лечение след непълна циторедукция.²⁷ Ролята на ЦРХ при рецидив на болестта (вторична циторедукция) понастоящем не е категорично дефинирана – липсва единство в индикациите за вторична ЦРХ в различните центрове, както и данни от проспективни рандомизирани проучвания за възможностите ѝ за удължаване на преживяемостта при рецидив.^{22, 28} В ход са три проспективни рандомизирани проучвания по този въпрос: DESKTOP III (NCT01166737), GOG 213 (NCT00565851) и SOCceR (NTR3337).²⁹ Мета-анализ на девет нерандомизирани проучвания, включващи 1 194 пациенти с рецидивираща болест, отговаряща на лечение с платина, установява значимо удължаване на общата преживяе-

мост при пациенти с постигната пълна циторедукция.²⁸ Две от проучванията в този мета-анализ използват критерии за оптимална ЦРХ (резидуална болест с размер < 1 cm и < 0.5 cm), които не отговарят на актуалната консенсусна дефиниция на GCIG за оптимална/пълна циторедукция (липса на макроскопска резидуална болест). В очакване на резултати от проспективни рандомизирани проучвания усилия 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 със следните клинични характеристики: пълна първична циторедукция, ≥ 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).^{26, 30, 31} Предполага се около 75% вероятност за постигане на пълна вторична циторедукция при селекция на пациентите по визираните критерии. По данни от мета-анализ на две проспективни рандомизирани проучвания вторична ЦРХ е инди-

цирана 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 достоверно удължаване на преживяемостта.²⁷ Идентифицираните до момента прогностични фактори, свързани с ЦРХ при рецидивираща/персистираща болест, са представени в Табл. 4.

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 резултати от трета циторедуктивна интервенция идентифицира осем публикации в англоезичната литература до 2012 г.³² 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.³³⁻³⁸ 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 системна интравенозна химиотерапия. В същото време палиативните операции се асоциират с постоперативни компликации и смъртност, които са по-високи от тези на плановете радикални интервенции. Наличните до момента данни в литературата, препоръчващи включване на ЦРХ в лечението на първично авансирал/рецидивиращ ОК, са с доказателствена стойност от ниво I, II и III и степен на препоръчителност A и B.

Заклучение

Формално разглеждане на литературните доказателства би предположило широка употреба на безспорно доказаните по ефективност ИПХТ и ЦРХ – предположение, което анализът на онкологичната практика при ОК не потвърждава. Основна предпоставка за този парадокс е необходимостта от специфична квалификация и формиране на екипи,

Таблица 4. Прогностични фактори при пациенти с рецидивираща/персистираща болест.

Интервал от диагностицирането до ЦРХ + HIPEC
Стойност на Peritoneal Cancer Index (PCI)
Разпространение на персистиращата болест до ЦРХ + HIPEC
Възраст на пациента
Перформанс статус
Наличие на метастази в лимфни възли

фокусирани върху лечение на перитонеална карциноза (независимо от локализация на първичен тумор). Решаването на тези задачи предполага институционална политика и мултидисциплинарен ресурс, с който разполагат твърде ограничен брой болници.

Лечението на пациенти с първично авансирал/рецидивиращ ОК изисква мултидисциплинарен онкологичен екип с интензивна колаборация между членовете му. Циторедуктивната хирургия и нормотермичната ИПХТ са доказано ефективни терапевтични опции и включването им в лечебния план се подкрепя с най-висока степен на препоръчителност. Методът на HIPEC е обещаваща, но формално все още е не напълно проучена лечебна алтернатива.

ЛИТЕРАТУРА

1. Dedrick RL, et al. Pharmacokinetic rationale for peritoneal drug administration in the treatment of ovarian cancer. *Cancer Treat Rep* 1978; 62: 1-11
2. Markman M. Intraperitoneal chemotherapy in the management of malignant disease. *Expert Rev Anticancer Ther* 2001; 1: 142-148
3. Armstrong DK, et al. Gynecologic Oncology Group. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2006; 354: 34-43
4. Jaaback K, et al. Intraperitoneal chemotherapy for the initial management of primary epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 11: CD005340
5. 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
6. Schmid BC, et al. New perspectives in ovarian cancer treatment. *Maturitas* 2014; 77: 128-136
7. Eskander RN, et al. Intraperitoneal chemotherapy from Armstrong to HIPEC: challenges and promise. *Curr Treat Options Oncol* 2014; 15: 27-40
8. Zeimet AG, et al. Pros and cons of intraperitoneal chemotherapy in the treatment of epithelial ovarian cancer. *Anticancer Research* 2009; 29: 2803-2808
9. National Cancer Institute. NCI Clinical Announcement on Intraperitoneal Therapy for Ovarian Cancer. <http://www.cancer.gov/clinicaltrials/developments/IPchemo-digest>
10. Maymon R, et al. Augmentative effects of intracellular chemotherapy penetration combined with hyperthermia in human ovarian cancer cells lines. *Gynecol Oncol* 1994; 55: 265-270
11. Rietbroek RC, et al. Hyperthermia enhances the cytotoxicity and platinum-DNA adduct formation of lobaplatin and oxaliplatin in cultured SW 1573 cells. *J Cancer Res Clin Oncol* 1997; 123: 6-12
12. Van de Vaart PJ, et al. Intraperitoneal cisplatin with regional hyperthermia in advanced ovarian cancer: Pharmacokinetics and cisplatin-DNA adduct formation in patients and ovarian cancer cell lines. *Eur J Cancer* 1998; 34: 148 -154
13. Hermisson M, et al. Hyperthermia enhanced chemosensitivity of human malignant glioma cells. *Anticancer Res* 2000; 20: 1819 -1823
14. Urano M, et al. Thermal enhancement of melphalan and oxaliplatin cytotoxicity in vitro. *Int J Hyperthermia* 2002; 18: 307-315
15. Mohamed F, et al. Thermal enhancement of new chemotherapeutic agents at moderate hyperthermia. *Ann Surg Oncol* 2003; 10: 463-468
16. Takemoto M, et al. The effect of various chemotherapeutic agents given with mild hyperthermia on different types of tumours. *Int J Hyperthermia* 2003; 19: 193-203
17. De Bree E, et al. Treatment of ovarian cancer using intraperitoneal chemotherapy with taxanes: From laboratory bench to bedside. *Cancer Treat Rev* 2006; 32: 471-482
18. Istomin YP, et al. Dose enhancement effect of anticancer drugs associated with increased temperature in vitro. *Exp Oncol* 2008; 30: 56-59
19. Spratt JS, et al. Clinical delivery system for intraperitoneal hyperthermic chemotherapy. *Cancer Res* 1980; 40: 256-260
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
22. 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
23. Chang SJ, et al. Survival impact of complete cytoreduction to no gross residual disease for advanced-stage ovarian cancer: A meta-analysis. *Gynecologic Oncology* 2013; 130: 493-498

24. Teo MCC. Update on the management and the role of intraperitoneal chemotherapy for ovarian cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2014; 26: 3-8
25. Chang SJ, et al. Evolution of surgical treatment paradigms for advanced-stage ovarian cancer: Redefining “optimal” residual disease. *Gynecologic Oncology* 2012; 125: 483-492
26. 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
27. Tanjtgamol S, et al. Interval debulking surgery for advanced epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 4: CD006014
28. Al Rawahi T, et al. Surgical cytoreduction for recurrent epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 2: CD008765
29. 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
30. 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
31. 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
32. Dogan NU, et al. Tertiary cytoreduction in the setting of recurrent ovarian cancer. *Oncol Lett* 2013; 6 (3): 642-647
33. 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
34. Kucukmetin A, et al. Palliative surgery versus medical management for bowel obstruction in ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 7: CD007792
35. Goto T, et al. Outcomes of palliative bowel surgery for malignant bowel obstruction in patients with gynecological malignancy. *Oncol Lett* 2012; 4: 883-888
36. 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
37. Kolomainen DF, et al. Outcomes of surgical management of bowel obstruction in relapsed epithelial ovarian cancer (EOC). *Gynecol Oncol* 2012; 125: 31-36
38. 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

////////////////////////////////////
**ЦЕЛОКОРЕМНО ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ СЛЕД ХИРУРГИЯ:
ПРЕД „СЪДА” НА КЛИНИЧНАТА ОНКОЛОГИЯ**
////////////////////////////////////

проф. д-р Лилия Гочева, дмн¹

проф. д-р Татяна Хаджиева, дмн¹

д-р Елица Енчева, дм²

¹Клиника по лъчелечение, УМБАЛ *Царица Йоанна* – ИСУЛ, София

²Отделение по лъчелечение, УМБАЛ *Св. Марина* – Варна

ЦЕЛОКОРЕМНО ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ СЛЕД ХИРУРГИЯ: ПРЕД „СЪДА“ НА КЛИНИЧНАТА ОНКОЛОГИЯ

проф. д-р Лилия Гочева, дмн¹

проф. д-р Татяна Хаджиева, дмн¹

д-р Елица Енчева, дм²

¹Клиника по лъчелечение, УМБАЛ Царица Йоанна – ИСУЛ, София

²Отделение по лъчелечение, УМБАЛ Св. Марина – Варна

ОБЗОР

Анализира се ролята и мястото на целокоземното облъчване (ЦКО) като част от комплексното лечение на овариален карцином (ОК). Обсъждат се лъчептерпевтичните техники на ЦКО, (moving strip и open field), приложени в хронологичен ред. Представя се клиничен опит, основан на медицина на доказателствата, върху ЦКО, проучвано като адювантно, консолидиращо, спасително и палиативно лъчелечение (ЛЛ). Обсъжда се влиянието на редица прогностични фактори, като клиничен стадий, хистологичен вид, размер на резидуална формация, позитивна цитология и др. Анализират се предимствата на новите високотехнологични методи на ЦКО, чието достойнство е аплициране на по-висока доза в цял абдомен, където се предполага субклинично разпространение на болестта, с едновременно свърхдозирание в зона на големи туморни образувания. В ерата на високотехнологичното ЛЛ на ОК се оформя насока към сравнителни рандомизирани изследвания, реабилитиращи ролята на ЛЛ при ранен несерозен ОК, базирана на хистологични и молекулярно-генетични характеристики.

Увод

Овариалният карцином (ОК) е със склонност към трансперитонеално разпространение, поради което се докладват рецидиви в 60-70% от пациентите с постигната петгодишна средна преживяемост (20-25%).¹ Един от терапевтичните подходи, намиращи приложение при ОК, е целокоземното облъчване (ЦКО), проучвано като адювантно, консолидиращо, спасително

и палиативно лъчелечение (ЛЛ).^{2, 3-12} Приложено за първи път през 1912 г. и водещо до дълготрайни ремисии при пациенти с ОК през 80-е години на ХХ век, радикалното ЛЛ е постепенно изоставено заради поява на високоефективна системна химиотерапия (ХТ). Впоследствие използването му значително се ограничава; счита се, че прилагането му има негативно влияние върху хемопоезата и ограничава прилагането на последващата ХТ.

Лъчелечение като част от комплексно лечение на овариален карцином

История. Началото на ЛЛ при ОК започва с облъчване в областта на малък таз. Две рандомизирани клинични проучвания показват, че ЛЛ е ефективно, но следва да се облъчват не само тазовата, а и коремната кухина, тъй като локалните рецидиви се регистрират и в абдомен. Така се ражда концепцията за ЦКО.^{3, 4} Първата техника, намерила приложение, се нарича *moving strip*.^{4, 5} Тя е създадена, когато апаратурата не е позволявала облъчване на абдомен и малък таз през едно голямо поле, а облъчваният обем се е разделял на 10-14 ивици; облъчването е траело 10 седмици с дневни фракции 2.25-3 Gy до обща доза 22.5-30 Gy. Недостатъци на техниката са нехомогенно облъчване поради ежедневен движение на евентуалните туморни образувания с червата, възможност за разпространяване на витални туморните клетки от една лента в друга, продължително лечебно време, водещо до туморна репопулация.⁵ Тази техника е била напълно изоставена поради цитираните недостатъци.

С развитието на ЛЛ технологии става възможно ежедневно облъчване на големи полета до 45 cm, т.е. развива се т.нар. техника *open field*. Целокооремно облъчване с отворени полета обхваща в краниална посока област до 1-3 cm над диафрагма при дълбоко вдишване и дистално – 2 cm под obturatorните форамени, до обща доза 22-28 Gy (средно 25 Gy) с дневна доза 1-1.2 Gy. След това тя се допълва в малък таз и/или парааортални лимфни вериги до 45 Gy. Екранират се бъбреци (най-често след 12 Gy).

Целокооремно облъчване при овариален карцином. Върху серия рандомизирани и нерандомизирани клинични проучвания, проведени в периода 1971-1985 г., се из-

вършва многофакторен анализ, оформящ прогностична група, която се контролира само с адювантно ЦКО.⁶⁻⁸ Това са пациенти с т.нар. междинен риск (стадий I-III, G1-3, R0-резекция). Доказва се, че резидуални тумори под 2 cm могат да бъдат контролирани само с ЦКО, ако се приложат по-високи дози.⁶⁻⁹ Десетгодишният локален туморен контрол при лезии под 2 cm е 38-62% срещу 6-14% при лезии над 2 cm.⁸ Впоследствие е установено, че в групите с междинен риск серозните подтипове ОК представляват само 29%, а преобладават ендометриоидни (59%), светлоклетъчни (21%) и муцинозни (13%). Оказва се, че при тези именно подтипове ефектът на ЦКО е положителен. Анализ на голяма публикация с 1 009 пациенти показва, че 90% от визираните хистологични подтипове са ограничени в таза. Изгражда се хипотеза, че несерозните подтипове биха имали полза дори само от тазово ЛЛ или от комбинация между таргетна терапия и ЛЛ, което следва да е обект на бъдещи изследвания.³

Клинични проучвания върху ЦКО, като консолидираща терапия след хирургично лечение и ХТ, са проведени основно в Канада. В последните няколко години започва интерпретация на ретроспективни данни от ХТ с консолидиращо ЦКО.¹⁰ Най-важени прогностичен фактор за принос на ЛЛ е стадий III, а във всички стадии най-важен фактор е хистологичният вид. При муцинозен, светлоклетъчен и ендометриоиден тип консолидиращо ЦКО след ХТ постига снижение на онкологичната смъртност с 40% и намаляване на общата смъртност с 43%. При серозен ОК ЦКО няма принос.

През 2012 г. се публикува голямо канадско ретроспективно проучване върху 703 пациенти, от които 351 са облъчени¹¹; ефектът на ЦКО е анализиран в стадий IC с позитивна цитология: отчита се подобряване на петгодишна обща преживяемост

ЦЕЛОКОРЕМНО ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ СЛЕД ХИРУРГИЯ

(ОП) с 20% и снижение на рецидивите от 76% на 62%; след ХТ се отчитат надтазови рецидиви в 42%, като след ЦКО със свърхдозирание в таза те намаляват до 13%. Това води до увеличаване на петгодишна преживяемост без болест (ПББ) до 81% срещу 25% след хирургично лечение и ХТ. Изводът е, че ЦКО има полза в стадий IC-II при позитивна цитология или позитивна повърхност. При пациенти в стадий IA и IC с руптура на капсулата ЦКО не води до принос към преживяемостта. Без прилагане на високотехнологично ЦКО проучването отчита нисък процент на лъчеви реакции степен 3 и 4 (по RTOG) – съотв. 3% и 1%.¹⁰

Съществуват единични рандомизирани клинични проучвания, доказващи предимство на консолидиращо ЛЛ след индукционна ХТ и пълна хирургична аблация (R0-резекция): отчита се петгодишна ПББ в 56% срещу 36% след самостоятелна ХТ и 35% след самостоятелна операция ($p = 0.032$). Честотата на рецидиви е по-малка в групата с ЛЛ. При R1-резекция ЛЛ няма предимство.¹² В ход е фаза II клинично проучване (OVAR-IMRT-02) за консолидиращо ЦКО в стадий III при пациенти с пълна ремисия след ХТ.¹³

Мета-анализ на шест рандомизирани проучвания с 902 пациенти оценява ефективност, токсичност и качество на живот при поддържаща ХТ, сравнена с наблюдение, поддържащо ЦКО или други поддържащи методи¹⁴; отчита се липса на разлика в 3.5- и 10-годишната преживяемост. При сравняване на ХТ с ЦКО десетгодишната ПБП е по-висока при ЦКО (95% CI 0.27-1.00), но за сметка на по-висока гастроинтестинална токсичност. Ръководствата на NICE 2013, ESMO и NCCN не препоръчват ЛЛ.¹⁵

Високотехнологично целокоремно облъчване при овариален карцином. В началото на XXI век приложение намират нови техники за ЦКО. Модулираното по

интензитет ЦКО покрива отлично всички зони на чести рецидиви, като чернодробна капсула, диафрагма, тазови и парааортални лимфни басейни, с толерантно облъчване на бъбреци, черен дроб и костен мозък и с възможност всички пациенти да завършат лечение след интензивна ХТ.

В няколко малки клинични проучвания се маркират предимства на модулирано по интензитет ЛЛ, проведено с различни техники, и се потвърждава ролята му като консолидиращ метод в стадий III. Прилага се перкутанно ЛЛ чрез томотерапия и обемно модулирано ЛЛ, но проучванията са главно на технологично ниво и върху малък брой пациенти.¹⁹ Класическата техника за ЦКО е заменена от нова¹⁶⁻¹⁸, чието предимство е аплициране на по-висока доза в целия абдомен (30-33 Gy), където се предполага субклинично разпространение на болестта, с едновременно свърхдозирание в зоната на големи туморни образувания (40-51 Gy). Аргумент в полза на ЛЛ при ОК са данни за полза от палиативно облъчване след неуспешна ХТ и с терапевтичен отговор в 85% (при химиотерапевтично резистентни рецидиви след платина и таксани). Тези данни отхвърлят тезата за едновременна резистентност.

Обсъждане

Хронологично натрупаният опит в областта на ЦКО, като част от комплексно лечение на ОК, категорично отхвърля някои митове, довели до изоставяне на радикалното ЛЛ под формата на ЦКО с отворени полета^{20, 21}: (i) всички ОК имат една и съща лъчерезистентност; (ii) ЛЛ не може да се понесе от нормални тъкани в прилагани дози, дори при микроскопски остатъци; (iii) ЛЛ е много токсично за червата и компрометира резорбцията на ХТ; (iv) ЦКО не може да последва ХТ; (v) всички хистологични подтипове имат еднакво разпространение в

периотонеума и налагат ЦКО; (vi) ефектът от ЛЛ зависи само от диференцираността и големината на резидуалните тумори, но не от клетъчния подтип.

Днес клиничната онкология дефинира своята “присъда” за ЦКО и това може да бъде резюмирано по следния начин: (1) настъпва ера на високотехнологично лъчелечение на ОК и то ще бъде обект на бъдещи клинични проучвания; (2) понастоящем се оформя насока към сравнителни рандомизирани проучвания за реабилитиране на ролята на ЛЛ при ранен несерозен ОК, базирана не само на хистологични, но и на молекулярно-генетични характеристики; (3) при сравняване на лечебния потенциал на двата терапевтични подхода не бива да се изключва и влияние на пазара в посока на по-интензивно използване на системна ХТ; (4) наблюдаваният възход на ЛЛ под форма на високотехнологично ЦКО създава надежда за утвърждаване на два, терапевтични подхода, подкрепящи хирургията на ОК; (5) ако лъчетерапевтите трябва да застанат пред „съда” на химиотерапията, те могат само да потвърдят становището си, че не в конкурентността, а в оптималната колаборация е пътят към успех при лечение на тази агресивна онкологична болест.

Заклучение

Целокоремно облъчване не се препоръчва като стандартно адювантно или консолидиращо лечение при ОК. Консолидиращо ЦКО 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 с минимална резидуална болест (под 2 cm) в малък таз. Консолидиращо ЦКО в стадий III се обсъжда при пълна клинична ремисия след хирургия и химиотерапия. Обемно модулирано ротационно ЦКО със свър-

хдозиране в зони на туморни остатъци в малък таз и/или парааортални лимфни вериги може да се обсъжда като консолидиращо лъчелечение след хирургия и химиотерапия.

Модулирано по интензитет ЦКО с канцерицидни дози се прилага в области на чести рецидиви (чернодробна капсула, диафрагма, тазови и парааортални лимфни басейни) при облъчване на бъбреци, черен дроб и костен мозък до толерантни дози. То позволява всички пациенти да завършат пълен курс на лъчелечение след химиотерапия. В България има технологични възможности за извършване на модулирано по интензитет ЦКО с дози в абдомен до 22.5-30 Gy, с последователно или едновременно свърхдозиране в малък таз и/или парааортални лимфни вериги до обща доза 45-50.4 Gy.

ЛИТЕРАТУРА

1. 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
2. Gocheva L, Slavchev B. Whole abdomen irradiation in epithelial ovarian cancer – a single institution study. *Archive of Oncology* 2009; 17 (3-4): 51-55
3. Thomas G. Radiotherapy in non-serous epithelial ovarian cancers. 2013 ASCO educational book, 204-208; Available at: www.asco.org/edbook
4. Fazekas J, Maier J. Irradiation of ovarian carcinomas: A prospective comparison of the open-field and moving-strip techniques. *Am J Roentgenol* 1974; 120: (118): 20-25
5. Dembo AJ, et al. A randomized clinical trial of moving strip versus open field whole abdominal irradiation in patients with invasive epithelial cancer of ovary. *Int Radiat Oncol Biol Phys* 1983; 9: 97
6. Dembo AJ. Abdominopelvic radiotherapy in ovarian cancer: a 10-year experience. *Cancer* 1984; 55: 2285-2290
7. Carey MS, et al. Testing the validity of a prognostic classification in patients with surgically optimal ovarian carcinoma: a 15-year review. *Int J Gynecol Cancer* 1993; 3: 24-35

ЦЕЛОКОРЕМНО ЛЪЧЕЛЧЕНИЕ СЛЕД ХИРУРГИЯ

8. Kapp KS, et al. The prognostic significance of peritoneal seeding and size of postsurgical residual in patients with stage III epithelial ovarian cancer treated with surgery, chemotherapy, and high-dose radiotherapy. *Gynecol Oncol* 1999; 74: 400-407
9. Thomas GM. Is there a role for consolidation or salvage radiotherapy after chemotherapy in advanced epithelial ovarian cancer? *Gynecol Oncol* 1993; 51: 97-103
10. Swenerton KD, et al. Histotype predicts the curative potential of radiotherapy: the example of ovarian cancers. *Ann Oncol* 2011; 22: 341-347
11. Hoskins PJ, et al. Low-stage ovarian clear cell carcinoma: population-based outcomes in British Columbia, Canada, with evidence for a survival benefit as a result of irradiation. *J Clin Oncol* 2012; 30: 1656-1662
12. Sorbe B. Swedish-Norwegian Ovarian Cancer Study Group. Consolidation treatment of advanced (FIGO stage III) ovarian carcinoma in complete surgical remission after induction chemotherapy: a randomized, controlled, clinical trial comparing whole abdominal radiotherapy, chemotherapy, and no further treatment. *Int J Gynecol Cancer* 2003; 13: 278-286
13. Rochet, et al. Phase II study evaluating consolidation whole abdominal intensity-modulated radiotherapy (IMRT) in patients with advanced ovarian cancer stage FIGO III - The OVAR-IMRT-02 Study BM. *Cancer* 2011; 11: 41
14. Mei L, et al. Maintenance chemotherapy for ovarian cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010; 9: CD007414
15. National Institute for Health and Clinical Excellence/ clinical guideline. A summary of selected new evidence relevant to NICE. The recognition and initial management of ovarian cancer' (2011) Evidence Update 27 January 2013; www.evidene.nice.uk
16. Rochet N, et al. Helical tomotherapy as a new treatment technique for whole abdomen radiation. *Strahlentherapie und Onkologie* 2008; 184: 145-149
17. Rochet N, et al. Intensity-modulated whole abdominal radiotherapy after surgery and carboplatin/taxane chemotherapy for advanced ovarian cancer: phase I study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76: 1382-1389
18. Umesh M, et al. Whole abdomen radiation therapy in ovarian cancers: a comparison between fixed beam and volumetric arc based intensity modulation *Radiation Oncology* 2010; 5: 106
19. Rochet N, et al. Phase II study evaluating consolidation whole abdominal intensity-modulated radiotherapy (IMRT) in patients with advanced ovarian cancer stage FIGO III - The OVAR-IMRT-02 Study. *BMC Cancer* 2011; 11: 41
20. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Ovarian Cancer Version 2.2013. Available at: www.nccn.com
21. 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

**ИЗКУСТВО В ЦИТОТОКСИЧНОТО ЛЕЧЕНИЕ
НА ОВАРИАЛЕН КАРЦИНОМ – НАСТОЯЩЕ И
ПЕРСПЕКТИВИ**

проф. д-р Галина Куртева, дм

д-р Ирина Трифонова

д-р Виолета Маринова

д-р Желязко Арабаджиев

д-р Наталия Чилингирова

д-р Александър Герасимов

д-р Теодора Караниколова

д-р Гюлер Солакова

д-р Десислава Стоева

Клиника по медицинска онкология, СБАЛО – София

ИЗКУСТВО В ЦИТОТОКСИЧНОТО ЛЕЧЕНИЕ НА ОВАРИАЛЕН КАРЦИНОМ – НАСТОЯЩЕ И ПЕРСПЕКТИВИ

проф. д-р Галина Куртева, дм

д-р Ирина Трифонова

д-р Виолета Маринова

д-р Желязко Арабаджиев

д-р Наталия Чилингирова

д-р Александър Герасимов

д-р Теодора Караниколова

д-р Гюлер Солакова

д-р Десислава Стоева

Клиника по медицинска онкология, СБАЛО – София

ОБЗОР

Епителният овариален карцином (ОК) е на четвърто място като причина за смърт при жени. На този етап за “златно” правило се приема хирургичното лечение (циторедуктивна хирургия), последвана от цитостатичен режим *carboplatin/paclitaxel*. Въпреки първоначалните добри резултати на системна химиотерапия след циторедуктивна хирургия, показателите за далечна преживяемост и риск от рецидиви са лоши. От друга страна, лекарствената терапия при ОК силно влошава качеството на живот заради нежелани лекарствени реакции, като алопеция, невротоксичност, отпадналост и др. С оглед подобряване на ефективността от системна терапия и редуциране на токсичността през последните десет години в рандомизирани проучвания са включени над 10 000 жени и са изследвани различни терапевтични алтернативи, като интраперитонеална химиотерапия, двойни и тройни цитостатични режими, за да се постигне оптимална ефективност на първа линия.

Увод

За петдесет години овариалният карцином (ОК) се оказва един от най-чувствителните на цитостатици солиден тумор⁵

и със значителен напредък в лечението през последните двадесет и пет години. До 1970 г. жените с авансирала болест бяха третирани с алкилиращи медикаменти под форма на

монотерапия – *melphalan*, *cyclophosphamide*, *chlorambucil* и *thiotepa*. Клиничният отговор беше значително ограничен, като пълният отговор достигаше до 20% със средна преживяемост от 10-14 месеца.⁶ От друга страна, усложненията ограничаваха терапевтичното поведение.⁷ През 1980 г. се появи *cisplatin* като нов обещаващ терапевтичен агент.⁸ Няколко рандомизирани проучвания демонстрираха възможностите на платина-съдържащи агенти самостоятелно или в комбинация да подобрят преживяемостта, сравнени с други неплатина базирани режими при първа линия химиотерапия. Данните бяха потвърдени от два мета-анализа от Advanced Ovarian Cancer Trials Group, като се доказва, че платина-базираната химиотерапия корелира с достоверна редукция на риска от смърт при ОК.^{9, 10} Cochrane мета-анализа показва съотношение на риска (HR) за преживяемост 0.93 (95% CI: 0.83–1.05) в полза на платиновата комбинация, сравнена с неплатинови режими.¹⁰ Дълго време се спореше за оптимална платина-базирана комбинация, като някои изследователи поддържаха двукарствената комбинация с *cyclophosphamide* плюс *cisplatin*¹¹⁻¹³, а други предлагаха тройна комбинация с *cyclophosphamide*, *doxorubicin* и *cisplatin*.¹⁴⁻¹⁶ Данни от мета-анализа на 10 проучвания, обхващащи 1 702 пациенти, пет от които сравняват *cyclophosphamide/cisplatin* с *cyclophosphamide/cisplatin/doxorubicin*, показват значително подобрение на преживяемостта за режима с *doxorubicin* (HR 0.85; $p = 0.003$).¹⁵ Противно на това други автори поддържаха тезата, че двумесечното подобрение в средната преживяемост, получено с добавяне на антрациклини (*doxorubicin*), се балансира с добре познатата кардиотоксичност, свързана с препарата. Като продължение на тази дискусия повечето изследователи изоставиха антрациклините в полза на *cyclophosphamide/cisplatin*¹⁷, докато в Европа се предпочиташе тройната комбинация.

Исторически преглед на първа линия лекарствена терапия при овариален карцином

Ера на *paclitaxel*. Въвеждането на *paclitaxel* в терапията на първичен ОК е ключов момент в лечебната тактика. От 1980 г. до 1990 г. препаратът доказва своите възможности по отношение на напреднала рефрактерна болест.^{18, 19} По-късно две рандомизирани проучвания (GOG111 и OV-10), сравнявайки *cisplatin/paclitaxel* с *cisplatin/cyclophosphamide* показаха сходни резултати и *cyclophosphamide* беше заместен с *paclitaxel* на първа линия.^{20, 21} Друго проучването GOG 111, обхващащо 386 жени в стадий III с максимална циторедукция, беше проектирано на случаен принцип за провеждане на шест цикъла *cisplatin* (75 mg/m²) плюс *paclitaxel* (135 mg/m²) или *cisplatin* (75 mg/m²) плюс *cyclophosphamide* (750 mg/m²);²⁰ *paclitaxel*-съдържащият режим показа достоверно подобрение на показателите общ отговор (73% срещу 60%), клинично пълн отговор (CR; 51% срещу 31%), средна преживяемост без прогресия (PFS; 18 срещу 13 месеца) и обща преживяемост (OS; 38 срещу 24 месеца). След проследяване повече от пет години лечението с *paclitaxel* е свързано с 28% редукция на риск от прогресия и 34% намаление на риск от смърт.²² Европейско-канадско проучване (OV-10) потвърди тези резултати при 680 пациентки, третирани с *cisplatin* (75 mg/m²) и *paclitaxel* (175 mg/m²) или с *cisplatin* (75 mg/m²) плюс *cyclophosphamide* (750 mg/m²). Общо 48% от жените в рамото с *cisplatin/cyclophosphamide* бяха прехвърлени на терапия с *paclitaxel* при прогресия на болестта. Рамото с *cisplatin/paclitaxel* показва значимо повлияване по отношение на общ отговор (59% срещу 45%) и пълн отговор (41% срещу 27%), сравнен с *cisplatin/cyclophosphamide*.

След средно проследяване от 39 месеца комбинацията *paclitaxel/cisplatin* показва също предимство при средна преживяемост без прогресия (16 срещу 12 месеца) и обща преживяемост (36 срещу 26 месеца), независимо от високата честота на прехвърляне на болни в другото рамо.²¹ Двете проучвания показаха статистическо значимо подобрене на средна обща преживяемост и преживяемост без прогресия при използване на *paclitaxel* вместо *cyclophosphamide*. Подобриенето на общата преживяемост беше впечатляващо при пациенти, третирани с *paclitaxel*, при които беше установено преживяемост с 10-14 месеца по дълга от тези, които приемаха *cyclophosphamide*. За съжаление, тези резултати бяха съпроводени с повишена токсичност, по специално алоpecia, бъбречна токсичност и периферна невротоксичност.

Второ (GOG 132) проучване показва противоречиви резултати в сравнение с предишните (OV-10 и GOG 111).²³ В три рамена бяха рандомизирани 614 жени в стадий IV или болни с циторедуцираща операция в стадий III. Болните бяха лекувани с 6 цикъла с по един от представените режими: *cisplatin/paclitaxel* (използван в GOG 111), само *cisplatin* (100 mg/m², по-висока доза, отколкото в комбинация), или само с *paclitaxel* (200 mg/m² над 24 часа или 3-часова инфузия).²³ Това проучване не можа да демонстрира превъзходство на нито един от предложените три режима. Монотерапията с *paclitaxel* беше свързана със значително по ниски показатели: общ отговор (42% срещу 67%), продължителността на преживяемост без прогресия (11 срещу 14-16 месеца), сравнена с *cisplatin* съдържащите режими. Противно, монотерапията с *cisplatin* и *cisplatin/paclitaxel* дадоха почти еднакви резултати за преживяемост и отговор. Може би това се дължи на прехвърляне на пациента от рамото с монотерапия към ра-

мото с комбинация. След тези проучвания комбинацията *cisplatin/paclitaxel* се прие като стандартна за целия свят първа линия на лечение.

Cisplatin срещу carboplatin. Независимо от предимството при обща преживяемост и преживяемост без прогресия, получено от комбинацията *cisplatin/paclitaxel*, веднага беше отбелязано, че рискът от нежелани лекарствени реакции е много висок (предимно периферна невротоксичност и бъбречна токсичност). Невротоксичността в степен 2 и 3 се наблюдава и в двете проучвания, а в степен 3 и 4 е 13% от пациентите в GOG 111 и 18% от пациентите в OV-10. Схемата от тричасова инфузия с *paclitaxel* се прецени като високорискова за невротоксични усложнения, сравнена с 24-часова инфузия. Друго съществено ограничение за схемата *cisplatin/paclitaxel*, предложена от GOG 111 и OV-10, е, че същата не може да се приложи при амбулаторни пациенти.

Предвид сериозните съображения за висока токсичност от 2000 г. насам се проведоха няколко проучвания за равнозначността на *cisplatin* и *carboplatin* в комбинация с *paclitaxel*. Преди въвеждане на *paclitaxel* няколко сериозни проучвания доказаха равнозначност на *cisplatin* и *carboplatin* при жени с авансирал епителен ОК. Същите данни бяха потвърдени от Cochrane мета-анализ.¹⁰ Три проучвания изследваха равнопоставимостта на *carboplatin* и *cisplatin* в комбинация с *paclitaxel* при първа линия. Обосновката за приложение на тази схема е че *carboplatin* е свързана с по-ниска степен на невро- и нефротоксичност, а също че комбинацията на *carboplatin* в тричасова инфузия с *paclitaxel* може да се приложи при амбулаторни пациенти.

През 2000 г. *Nejit et al.* включиха на случаен принцип в проучване 208 жени с ОК в стадий IIВ-IV, които приемаха *paclitaxel* (175 mg/m² за 3 часа), последван

или от *cisplatin* (75 mg/m²) или от *carboplatin* (AUC5).²⁴ След средно проследяване до 37 месеца стойностите на общия отговор бяха (64% срещу 74%), със сходни резултати за преживяемост без прогресия и обща преживяемост.²⁴ Както се очакваше, комбинацията *paclitaxel/carboplatin* беше свързана с по-ниски стойности на гадене, повръщане и невропатия, но с по-изразена миелосупресия.²⁴ Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) група извърши фаза III проучване с рандомизирани пациенти, които приемаха 6 цикъла *paclitaxel* (175 mg/m²) или с *cisplatin* (75 mg/m²), или с *carboplatin* (AUC6).²⁵ В проучването бяха включени 783 жени. При проследяване от две години 40% от пациентите в рамото, базирано на *cisplatin*, показват липса на прогресия, срещу 37.5% в рамото, базирано на *carboplatin*. Подобни данни се наблюдаваха във връзка с токсичността в едно холандско проучване: невротоксичността беше изключително редуцирана, въпреки че почти 35% от пациентите в рамото с *carboplatin/paclitaxel* имаха това усложнение в степен 2-3. Гастроинтестиналната и неврологичната токсичност степен 3 и 4 бяха редуцирани с 1.4 до 2.7 пункта, сравнени с тези с комбинацията *paclitaxel/cisplatin*. Анализът за качество на живот, осъществени от EORTC чрез въпросник QLQ-C30 показаха значително по-добри резултати за *paclitaxel/carboplatin*, сравнени *cisplatin*-базиран режим (съотв. 65.25 срещу 51.97).²⁶ В трето проучване се прилагат 6 цикъла *paclitaxel* (135 mg/m² над 24 часа) плюс *cisplatin* (75 mg/m²) или *paclitaxel* (175 mg/m² над 3 часа) плюс *carboplatin* при 792 жени, които предварително бяха с циторедуктивна операция при стадий III.²⁷ В това проучване не бяха установени значителни различия както при средна преживяемост без прогресия (20.7 срещу 19.4 месеца съответно за *carboplatin* и *cisplatin*), така и в обща преживяемост (57.4

срещу 48.7 месеца). Тежки гастроинтестинални, бъбречни и метаболитни токсични прояви бяха повече при *cisplatin*, докато честотата на невропатия степен 3 и 4 беше еднаква за двете рамена.²⁷

Така комбинацията *carboplatin/paclitaxel* стана метод на избор за лечение на ОК и инструмент за сравняване с други схеми на лечение. С режим *carboplatin/paclitaxel* може да се постигне честота на отговор приблизително 65%, преживяемост без прогресия – 16-21 месеца и обща преживяемост – 32-57 месеца. Въпреки че повечето пациенти отговарят на първа линия терапия, повечето от тях в последствие рецидивират и изискват допълнителна терапия (спасително лечение). Ето защо е много важно при извършване на онкогинекологични проучвания да се подобрят резултатите от първа линия. Бяха направени няколко опита в тази насока, включваща интраперитонеална химиотерапия, алтернативни двойни и тройни химиотерапевтични комбинации, както и включване на биологични агенти.

Интраперитонеална химиотерапия

Някои биологични и фармакологични съображения налагат прилагане на интраперитонеална химиотерапия при лечение на ОК. При повечето пациенти болестта се представя в началото на диагнозата с интраперитонеална десиминация и даже след циторедуктивна хирургия е налице резидуална туморна маса по перитонеума. Нещо повече, перитонеумът представлява огромна повърхност на силно васкулизиран тъкан и изследванията през 1970 г. показват, че структурата има забавен клирънс за някои цитостатични агенти със значително предимство за областта под кривата на концинтрация (AUC, метод за измерване на

бионаличност на лекарствен агент, базиран на концентрацията от множество кръвни проби, вземани на малък интервал от време; пропорционален е на цялото количество непроменено лекарство в кръвта на пациента). С други думи, ефектът на цитостатика е по-голям, когато се прилага трансперитонеално в сравнение, когато е подаден през кръвния ток. Това фармакологично поведение е типично преди всичко за ОК, когато е възможно да се постави *cisplatin* в перитонеалната кухина в съотношение между плазмена и перитонеална AUC с 10-20 пункта по-високо.²⁸ Стана ясно, че интраперитонеално приложена *cisplatin* прониква по-бързо и по-ефективно само при малки тумори от порядъка на 1-3 mm, което предполага, че това е ефективен метод за интраперитонеален достъп на лечение при микронодуларна десиминация.²⁸ В допълнение, *paclitaxel* и *carboplatin* имат същата ефективност, приложени интраперитонеално.²⁹

Много фаза I и II клинични проучвания установяват ефективността на интраперитонеална химиотерапия (ИПХТ), използвайки агенти с доказана ефективност при ОК. Първото фаза III проучване датира от 1996 г., когато *Alberts et al.* публикуват резултати със статистическо значимо подобрене на обща преживяемост след интраперитонеално приложение на *cisplatin*.³⁰ В това проучване на SWOG/ECOG и GOG пациентите са в стадий III, подбрани случайно и третирани с интравенозна *cisplatin* (100 mg/m²) или с интраперитонеална *cisplatin* (100 mg/m²), приемащи и двете рамена интравенозен *cyclophosphamide* (600 mg/m²). И в двете групи (интраперитонеална и интравенозна) 58% от болните са лекувани с 6 цикъла *cisplatin*. Пълен патологичен отговор е постигнат и в двете групи – съотв. 46% и 36%. Средната преживяемост за интравенозното и интраперитонеалното рамо е съотв. 41 и 49 месеца. Рискът от смърт е с превъзход-

ство интраперитонеалната група спрямо интравенозната (HR 0.76; 95% CI: 0.61-0.96; $p = 0.02$). Невротоксичност се наблюдава по-често в интравенозната група, докато липсват съществени различия по отношение на тежки явления на токсичност, смърт, свързана с лечение, или прекъсване на терапия в следствие на тежка токсичност.³⁰

Второ проучване, проведено от GOG, рандомизира 523 болни, които са третирани с *paclitaxel* плюс *cisplatin* или с експериментална комбинация на два първоначални курса с високодозова интравенозна *carboplatin*, последвана от 6 курса интравенозен *paclitaxel* плюс интраперитонеална *cisplatin*.³¹ Нововъведението на този проект, сравнен с проучване на *Alberts et al.*³⁰, е, че всички пациенти приемат интравенозно *paclitaxel* вместо *cyclophosphamide*; максимален туморен диаметър, позволяващ включване в това проучване, е 1 cm, вместо 2 cm. Предвид хипотезата, че по-голяма полза от ИПХТ имат случаи с възможно най-малка резидуална формация, пациентите в експерименталното рамо провеждат два интравенозни цикъла високодозова *carboplatin* (AUC9) преди интраперитонеално приложение. Въпреки че този агресивен подход не е прилаган в планираната доза при всички пациенти, експерименталното рамо с ИПХТ е свързано със статистически значимо подобрене както за преживяемост без прогресия, така и за обща преживяемост – съотв. 27.9 и 63.2 месеца за интраперитонеалното рамо срещу 22.2 и 52.2 месеца за контролната група ($p < 0.05$). Изчисленият релативен риск за смърт за пациенти, третиран в интраперитонеалното рамо, сравнен с интравенозното, е 0.81 (90% CI: 0.65-1.00). Тежка неутропения, тромбцитопения, гастроинтестинални смущения и метаболитна токсичност са по-чести в интраперитонеалната група. Това проучване е критикувано за експерименталния дизайн,

който обърква двата цикъла с *carboplatin* в експерименталното рамо; поради тези причини ИПХТ не се счита за стандартно лечение, въпреки позитивните резултати и в двете изпитвания.³² Всичко това доведе до формиране на ново проучване (GOG 172), в което участват 429 жени с циторедуцираща операция за стадий III; приложено е лечение на случаен принцип с интравенозна комбинация *paclitaxel/cisplatin* срещу интравенозен *paclitaxel* плюс интраперитонеални *cisplatin* и *paclitaxel*. Контролната група обхващаше 210 пациенти, лекувани с 6 интравенозни цикъла с *paclitaxel* (135 mg/m² 24 часа, ден 1), последвани от интравенозна *cisplatin* (75 mg/m², ден 2). Болните в рамото с интраперитонеална химиотерапия са лекувани с 6 интравенозни цикъла *paclitaxel* (135 mg/m² над 24 часа, ден 1), интраперитонеална *cisplatin* (100 mg/m², ден 2) и интраперитонеален *paclitaxel* (60 mg/m², ден 8). В съответствие с резултати от предишно фаза III проучване GOG 172 показва също подобрене в преживяемостта при ИПХТ. Въпреки че само 42% от жените са лекувани с 6 цикъла интраперитонеална терапия, този проект показва достоверно подобрене на средна преживяемост без прогресия (23.8 срещу 18.3 месеца) и обща преживяемост (65.6 срещу 49.7 месеца). В рамото с ИПХТ се установява значително по-висок процент на хематологична и нехематологична токсичност, както и усложнения, свързани с перитонеалния катетър. Отделни анализи на качеството на живот разкриват значително влошаване на физическото и функционално здраве, абдоминален дискомфорт и невротоксичност по време на ИПХТ.³⁴

Базирайки се на резултатите от проучванията през 2006 г., много изследователи считат, че в терапевтичен план вече трябва да се има предвид и ИПХТ с *cisplatin* и таксат за стадий III на ОК с оптимално извършена циторедуктивна хирургия.³⁵ Въпреки

тези окуражаващи резултати ИПХТ все още се дебатират. Метод на избор в Европа е интравенозният начин на приложение, докато в САЩ е интраперитонеалния след предварително извършена максимална циторедуктивна оперативна интервенция. Основните критики при тези фаза III проучвания са липсата на директно сравняване на резултати от интраперитонеално и интравенозно приложение поради твърде усложнения предварително заложен дизайн на проучването.³⁷ Счита се, че превъзходството на интраперитонеалната пред интравенозната терапия се дължи на други фактори, включващи и седмично приложение на *paclitaxel*. Накрая по-добрите резултати от интраперитонеалната терапия трябва да бъдат балансирани и с по-голяма токсичност.³⁷ Проведени са фаза III проучвания от GOG, NCIC и JGOG, като се замества *cisplatin* с *carboplatin* с оглед редуциране на токсичността от интраперитонеално приложение.

Нови терапевтични режими

Тройни и следващи двойни режими. През последните десет години нови лекарствени средства доказаха своята ефективност в терапията на ОК. *Gemcitabine*, *topotecan* и *pegylated liposomal doxorubicin (PLD)* са изследвани на първа линия. Една от стратегиите за подобряване на ефикасността ѝ е инкорпориране на трети терапевтичен агент към комбинацията *carboplatin / paclitaxel*. Тази схема е проучвана както с едновременни лекарствени триплети, така и с последващи двойни комбинации. Най-голямото проучване е GOG 182-ICON 5³⁸ е с пет рамена, проектирано за оценка на четири различни експериментални прийома срещу *carboplatin/paclitaxel*. Повече от 4 000 пациенти са третирани на случаен принцип с една от следните схеми: *carboplatin* (AUC6) и *paclitaxel* (175 mg/m²) (контролно рамо) или *gemcitabine* (800 mg/m², ден 1 и

8) плюс *carboplatin* (AUC5) плюс *paclitaxel* (175 mg/m²) (рамо 2); *PLD* (30 mg/m²) плюс *carboplatin* (AUC5) плюс *paclitaxel* (175 mg/m²) (*PLD* всеки следващ цикъл; рамо 3); *topotecan* (1.25 mg/m², дни 1-3) плюс *carboplatin* (AUC5, ден 3) за 4 цикъла, последвани от 4 цикъла *carboplatin/paclitaxel* (рамо 4); *gemcitabine* (1000 mg/m², ден 1 и 8) плюс *carboplatin* (AUC6, ден 8) за 4 цикъла, последвани от 4 цикъла *carboplatin/paclitaxel* (рамо 5). Нито едно от рамената не показва статистически сигнификантно подобрене в преживяемост без прогресия или обща преживяемост, сравнено със стандартна терапия, постигща съответни цифри за посочените показатели от 16.0 и 44.1 месеца. Както се очакваше, треплетите с последващи двойни комбинации са свързани с повишена хематологична токсичност.³⁸ В съответствие с резултатите от NCIC-CTG, представени на срещата на ASCO, са и резултатите от фаза III проучване, срвняващо *carboplatin/paclitaxel* с *cisplatin/topotecan* (4 цикъла), последвани от *carboplatin/paclitaxel* (4 цикъла). Заедно с резултатите на проучване GOG 182, последващата двойна комбинация, съдържаща *topotecan*, не подобрява преживяемостта без прогресия или общата преживяемост в сравнение със стандартен триплет.³⁹

Друго фаза II и III проучване изследва ролята на триплети с *carboplatin/paclitaxel* и приложение на друг агент, сравнени със стандарта. Неотдавнашни данни на проучване AGO, обхващащо 1 742 болни, не можаха да докажат подобрене в преживяемостта от приложение на триплети (*paclitaxel*, *carboplatin* и *gemcitabine*), сравнени с *carboplatin/paclitaxel* както при ранен така и в напреднал стадий.⁴⁰ Подобни резултати са получени от тройна комбинация с *paclitaxel*, *carboplatin* и *epirubicin*; първоначално фаза I/II проучване потвърди възможностите и поносимостта на

тази комбинация.⁴¹ През 2003 г. *Romanini et al.* провеждат фаза II проучване върху комбинацията *carboplatin/paclitaxel* плюс *epirubicin* (75 mg/m²) и постигат честота на отговор – 86% със средна преживяемост без прогресия – 19.5 месеца и средна обща преживяемост – 36 месеца.⁴² През 2006 г. фаза III проучване сравнява *carboplatin/paclitaxel* (рамо ТС, съотв. с AUC5 и 175 mg/m²) с *carboplatin/paclitaxel/epirubicin* (рамо ТЕС, с *epirubicin* 60 mg/m²). Изпитването не успява да докаже предимство в преживяемост без прогресия или обща преживяемост за триплета, сравнен със стандартно рамо: преживяемостта без прогресия е 18.4 месеца за рамо ТЕС и 17.9 месеца за рамо ТС (HR: 0.95; 95% CI: 0.83-1.07; *p* = 0.3342), докато средната обща преживяемост е 45.8 месеца с ТЕС, сравнен с 41.0 месеца в рамо ТС (HR: 0.93; 95% CI: 0.81-1.08; *p* = 0.3652).⁴³ Триплетът се оказва значително по-токсичен както по отношение на хематологични, така и на нехематологични усложнения, значимо понижавайки качеството на живот.⁴³ Други комбинации (*carboplatin/paclitaxel/topotecan*) също не демонстрират съществен терапевтичен принос.⁴⁵

Нови двойни комбинации

Нови проучвания изследват възможност за замяна на *paclitaxel* с други агенти с оглед повишение на ефективността и понижение на токсичността, по-конкретно на алоpecia и невротоксичност. Първи опит в тази насока е прилагане на *docetaxel* (полусинтетичен таксан с фармакологични и фармакокинетични предимства пред *paclitaxel*). Опитът е базиран на доказаното вече превъзходство над антрациклини и *paclitaxel* при метастатичния карцином на гърда.^{46, 47} Комбиниран с *carboplatin*, *docetaxel* показва висока активност⁴⁸ както при *paclitaxel*-резистентни пациенти, така и при първичен ОК.⁵⁰ За да се изследва ефективността на

тази комбинация, се извърши проучване SCOTROC-1 върху 1 077 пациенти, разделени на случаен принцип, при които се прилага интравенозна *carboplatin* (AU 5) плюс или *docetaxel* (75 mg/m², едночасова интравенозна инфузия), или *paclitaxel* (175 mg/m², тричасова интравенозна инфузия).⁵¹ Противно на няколко други предклинични проучвания, при които се предполагаше, че *docetaxel* има по-добър ефект от *paclitaxel*, това изпитване не потвърди този резултат за преживяемост без прогресия или обща преживяемост. След средно проследяване от 23 месеца средната преживяемост без прогресия в експерименталното и контролното рамо е съотв. 15 и 14.8 месеца ($p < 0.707$). Делът на общата преживяемост за две години са съотв. 64.2% и 68.9% ($p < 0.238$). Комбинацията *paclitaxel/carboplatin* е свързана с по-честа невротоксичност, отколкото *docetaxel/carboplatin*: невросензорна токсичност над степен 2 е с честота 30% срещу 11% ($p < 0.001$), невромоторна токсичност над степен 2 е с честота 7% срещу 3% ($p < 0.001$). От друга страна, лечението с *docetaxel/carboplatin* е свързано с неутропения степен 3-4 (94% срещу 84%, $p < 0.001$). При тази комбинация се използва по-често подкрепа с гранулоцитен колонистимулиращ фактор. Безирайки се на тези данни, комбинацията *docetaxel/carboplatin* се счита за алтернатива на *carboplatin/paclitaxel* при пациенти с висок риск от невротоксичност, но не може да я замести като стандартна терапия.

През последното десетилетие се наблюдава възстановен интерес към антрациклиновата група. Тя беше предпочитана на първа линия през 1970 г., когато *in vitro* експерименти показаха дозосвързан отговор и активност при клетъчна линия на епителен О, което беше потвърдено и при клиничните проучвания.⁵²⁻⁵⁴

Пегилираният липозомален *doxorubicin* (PLD) показва нови благоприятни фарма-

кокинетични свойства, сравнен със стандартната форма – по-нисък плазмен концентрационен пик, по-висок клирънс, по-нисък дистрибутиционен обем, по-дълъг полуживот и по-висока AUC.⁵⁵⁻⁶⁰ Ефикасността на PLD е доказана при рецидивирал ОК, обосновавайки неговото приложение за първа линия. Фаза III рандомизирано проучване на Gordon *et al.* сравнява PLD със стандартен *topotecan* при 474 пациенти.⁶¹⁻⁶² Петгодишната преживяемост с PLD е по-висока в сравнение с *topotecan*, по-специално за подгрупата пациенти, чувствителни към платина. Освен това се оказа, че PLD е по-малко токсичен, отколкото *topotecan*, и дава по-добро качество на живот. PLD е изследван с *carboplatin* при платина-чувствителни пациенти с рецидивирал ОК; фаза II проучването доказва, че комбинацията от *carboplatin* и PLD на всеки 4 седмици е много ефективна⁶³, което послужи като основа за провеждане на проспективно рандомизирано проучване CALYPSO, сравняващо *carboplatin/PLD* с *carboplatin/paclitaxel*.⁶⁴ Представените резултати за преживяемост без прогресия са сравними, но с различен токсичен профил.⁶⁴ Тези съображения наложиха да се извърши друго фаза III проучване (MITO-2), което да сравни по ефективност двете комбинации. Участват 820 пациенти, а резултатите са представени в редица публикации.⁶⁵⁻⁶⁷ Експерименталният дизайн на проучването е планиран да покаже за основна цел дали *carboplatin/PLD* може да подобри преживяемостта без прогресия, сравнен със стандартна комбинация *carboplatin/paclitaxel*. Пациенти в стадий I-IV са рандомизирани да получават *carboplatin* (AUC5) или PLD (30 mg/m²), или *paclitaxel* (175 mg/m²); лечението продължава максимум 6 цикъла. Профилът на безопасност на *PLD/carboplatin* е значително по-различен от този на *carboplatin/paclitaxel*: свързва се с по-висока честота на анемия и тромбоцитопения (рядко изсква трансфу-

зии), стоматити и кожна токсичност. Тази комбинация е свързана с по-ниска честота на алоpecia и невротоксичност, сравнено с *paclitaxel/carboplatin*.⁶⁷

Оптимизиране на ефективността на *paclitaxel*

Днес, 20 години след първата апликация, е ясно, че *paclitaxel* е сред терапевтичните агенти с най-висок отговор при ОК. Няколко проучвания върху терапия на солидни тумори на бял дроб и карцином на гърда показват повишената активност на препарата при седмично приложение, сравнен с триседмична схема.⁶⁹ На практика е предложена седмичната схема, която повишава активността на агента, свързвайки антимиотичната му активност и антиангиогенния ефект.⁷⁰ След резултати от фаза II проучване при платина-резистентен ОК е изследвана ролята на седмичен *paclitaxel* като първа линия. *Katsumata et al.* представят резултати от фаза III проучване JGOG, сравняващо стандартната триседмична схема *carboplatin/paclitaxel* с експериментално рамо, съдържащо триседмична *carboplatin* и плътна доза (dose-dense) на приложение на *paclitaxel* – 80 mg/m², ден 1, 8 и 15, през 21 дни.⁷¹ Установява се, че средната преживяемост без прогресия в конвекционалната и експерименталната група е съотв. 17.2 и 28 месеца (p = 0.0015); общата преживяемост за три години е съотв. 72% и 65% (p = 0.03). С изключение на тежка анемия, която е по-честа при експерименталната група, останалите нежелани лекарствени реакции са подобни в двете групи.

На този принцип неотдавна е проведено фаза III проучване MITO-7, което сравнява *paclitaxel* и *carboplatin*, прилагани седмично в експериментално рамо в дози съотв. от 60 mg/m² и AUC2, с контролна група, приемаща стандартна терапия от *carboplatin*

(AUC6) плюс *paclitaxel* (175 mg/m²). Основна цел на това проучване е да сравни двете групи по отношение качество на живот, обща преживяемост, преживяемост без прогресия, активност и токсичност. Ефективността на *paclitaxel* като първа линия е изследвана и като поддържаща терапия. Проучване SWOG публикува данни за достоверно предимство на 12-месечна монотерапия с *paclitaxel* за преживяемост без прогресия, сравнена с тримесечни цикли на поддържаща терапия (в двете рамена) след пълна ремисия от 6 цикъла с *carboplatin/paclitaxel*.⁷² Тъй като това проучване е спряно рано при междинния анализ, данните за обща преживяемост не са докладвани.

Заклучение

През последните три десетилетия бяха извършени множество проучвания за установяване на ефективна химиотерапия при ОК. Стандартна комбинация е *carboplatin/paclitaxel*; след това три рандомизирани проучвания ясно доказват ефикасността както на *paclitaxel/cisplatin*, така и на *paclitaxel/carboplatin*, но по-малката токсичност е при приложение на *carboplatin*. Въпреки това, далечната преживяемост остава все още ниска и с висок риск от рецидиви, а качеството на живот след химиолечение се влошава от чести рецидиви, алоpecia, невротоксичност и отпадналоост.

Интраперитонеалната терапия с *cisplatin* и/или *paclitaxel*, добавена към интравенозна химиотерапия, е нов стандарт в лечението след резултатите на GOG172. Независимо от това, ролята на ИПХТ все още остава противоречива, въпреки статистически значимото увеличение на преживяемостта без прогресия и общата преживяемост. Този режим не е приет заради висока токсичност.

Отхвърлени бяха комбинации с *gemcitabine*, *topotecan* и *epirubicin*. Остават

няколко отворени въпроса: резултатите от проучване MITO-2 ще дефинират дали заместването на *paclitaxel* с *PLD* подобрява преживяемостта без прогресия и качеството на живот, както това се доказва при рецидивирали платина-чувствителни пациенти. Продължават проучвания за установяване на ефикасността на седмични схеми с *paclitaxel* спрямо класическите триседмични схеми.

Друг важен момент, който ще бъде уточнен през следващите години, е ролята на неoadювантна химиотерапия преди циторедуктивна хирургия. Предварителни данни предполагат, че при селектирани пациенти с голяма туморна маса и лош перформанс статус неoadювантната химиотерапия, последвана от хирургична намеса, може да се приложи успешно спрямо стандартния модел – хирургия-химиотерапия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Jemal A, Tiwari RC, Murray T, et al. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2004; 54 (1): 8-29
2. Young JA, Garretson F, Westlake DL, et al. Intraperitoneal cisplatin with intravenous cyclophosphamide and doxorubicin for previously untreated stage III and IV ovarian carcinoma. *Cancer Invest* 1989; 7 (6): 565-570
3. Jemal A, Murray T, Samuels A, et al. Cancer statistics, 2003. *CA Cancer J Clin* 2003; 53 (1): 5-26
4. Heintz AP, Odicino F, Maisonneuve P, et al. Carcinoma of the ovary. FIGO 6th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 2006; 95 (S1): S161-S192
5. Markman M. Pharmaceutical management of ovarian cancer: current status. *Drugs* 2008; 68 (6): 771-789
6. Dunton CJ. New options for the treatment of advanced ovarian cancer. *Semin Oncol* 1997; 4 (Suppl. 5): S5-S11
7. Greene MH, Boice JD Jr, Greer BE, et al. Acute nonlymphocytic leukemia after therapy with alkylating agents for ovarian cancer: a study of five randomized clinical trials. *N Engl J Med* 1982; 307 (23): 1416-1421
8. Taniguchi T, Tischkowitz M, Ameziane N, et al. Disruption of the Fanconi anemia-BRCA pathway in cisplatin-sensitive ovarian tumors. *Nat Med* 2003; 9 (5): 568-574
9. Aabo K, Adams M, Adnitt P, et al. Chemotherapy in advanced ovarian cancer: four systematic meta-analyses of individual patient data from 37 randomized trials. Advanced Ovarian Cancer Trialists' Group. *Br J Cancer* 1998; 78 (11): 1479-1487
10. Chemotherapy for advanced ovarian cancer. Advanced Ovarian Cancer Trialists Group. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 2, CD001418
11. Omura GA, Bundy BN, Berek JS, et al. Randomized trial of cyclophosphamide plus cisplatin with or without doxorubicin in ovarian carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1989; 7 (4): 457-465
12. Long-term results of a randomized trial comparing cisplatin with cisplatin and cyclophosphamide with cisplatin, cyclophosphamide, and adriamycin in advanced ovarian cancer. GICOG (Gruppo Interregionale Cooperativo Oncologico Ginecologia), Italy. *Gynecol Oncol* 1992; 45 (2): 115-117
13. Conte PF, Bruzzone M, Chiara S, et al. A randomized trial comparing cisplatin plus cyclophosphamide versus cisplatin, doxorubicin, and cyclophosphamide in advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol* 1986; 4 (6): 965-971
14. Ovarian Cancer Metanalysis Project. Cyclophosphamide plus cisplatin versus cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin chemotherapy of ovarian carcinoma: a meta-analysis. The Ovarian Cancer Meta-Analysis Project. *J Clin Oncol* 1991; 9 (9): 1668-1674
15. A'Hern RP, Gore ME. Impact of doxorubicin on survival in advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol* 1995; 13 (3): 726-732
16. Fanning J, Bennett TZ, Hilgers RD. Meta-analysis of cisplatin, doxorubicin, and cyclophosphamide versus cisplatin and cyclophosphamide chemotherapy of ovarian carcinoma. *Obstet Gynecol* 1992; 80 (6): 954-960
17. West RJ, Zweig SF. Meta-analysis of chemotherapy regimens for ovarian carcinoma: a reassessment of cisplatin, cyclophosphamide and doxorubicin versus cisplatin and cyclophosphamide. *Eur J Gynaecol Oncol* 1997; 18 (5): 343-348
18. McGuire WP, Rowinsky EK, Rosenshein NB, et al. Taxol: a unique antineoplastic agent with significant activity in advanced ovarian epithelial neoplasms. *Ann Intern Med* 1989; 111: 273-279

ИЗКУСТВО В ЦИТОТОКСИЧНОТО ЛЕЧЕНИЕ НА ОБАРИАЛЕН КАРЦИНОМ

19. Einzig AI, Wiernik PH, Sasloff J, et al. Phase II study and long-term follow-up of patients treated with taxol for advanced ovarian adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 1992; 10: 1748-1753
20. McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF, et al. Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer. *N Engl J Med* 1996; 334 (1): 1-6
21. Piccart MJ, Bertelsen K, James K, et al. Randomized intergroup trial of cisplatin-paclitaxel versus cisplatin-cyclophosphamide in women with advanced epithelial ovarian cancer: three-year results. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 699-708
22. McGuire WP, Ozols RF. Chemotherapy of advanced ovarian cancer. *Semin Oncol* 1998; 25 (3): 340-348
23. Muggia FM, Braly PS, Brady MF, et al. Phase III randomized study of cisplatin versus paclitaxel versus cisplatin and paclitaxel in patients with suboptimal stage II or IV ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2000; 18: 106-115
24. Neijt JP, Engelholm SA, Tuxen MK, et al. Exploratory Phase III study of paclitaxel and cisplatin vs paclitaxel and carboplatin in advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3084-3092
25. du Bois A, Lück H, Meier W, et al. A randomized clinical trial of cisplatin/paclitaxel vs carboplatin/paclitaxel as first-line treatment of ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst* 2000; 95: 1320-1329
26. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 365-376
27. Ozols RF, Bundy BN, Greer BE, et al. Gynecologic Oncology Group (2003) 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; 21M 3194-3200
28. Markman M. Intraperitoneal drug delivery of antineoplastics. *Drugs* 2001; 61: 1057-1065
29. Markman M, Rowinsky E, Hakes T, et al. Phase I trial of intraperitoneal taxol: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1992; 10 (9): 1485-1491
30. Alberts DS, Liu PY, Hannigan EV, et al. Intraperitoneal cisplatin plus intravenous cyclophosphamide versus intravenous cisplatin plus intravenous cyclophosphamide for stage III ovarian cancer. *N Engl J Med* 1996; 335: 1950-1955
31. Markman M, Bundy BN, Alberts DS, et al. Phase III trial of standard-dose intravenous cisplatin plus paclitaxel versus moderately high-dose carboplatin followed by intravenous paclitaxel and intraperitoneal cisplatin in small-volume stage III ovarian carcinoma: an intergroup study of the Gynecologic Oncology Group, Southwestern Oncology Group, and Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1001-1007
32. Rothenberg ML, Liu PY, Braly PS, et al. Combined intraperitoneal and intravenous chemotherapy for women with optimally debulked ovarian cancer: results from an intergroup Phase II trial. *J Clin Oncol* 2003; 21 (7): 1313-1319
33. Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L, et al. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2006; 354: 34-43
34. Wenzel LB, Huang HQ, Armstrong DK, et al. Gynecologic Oncology Group. 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 (4): 437-443
35. Trimble EL, Alvarez RD. Intraperitoneal chemotherapy and the NCI clinical announcement. *Gynecol Oncol* 2006; 103 (Suppl. 1): S18-S19
36. Marth C, Walker JL, Barakat RR, et al. Results of the 2006 Innsbruck International Consensus Conference on intraperitoneal chemotherapy in patients with ovarian cancer. *Cancer* 2007; 109 (4): 645-649
37. Gore M, du Bois A, Vergote I. Intraperitoneal chemotherapy in ovarian cancer remains experimental. *J Clin Oncol* 2006; 24 (28): 4528-4530
38. Bookman MA, Brady MF, McGuire WP, 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 (9): 1419-1425
39. Hoskins PJ, Vergote I, Stuart G, et al. A Phase III trial of cisplatin plus topotecan followed by paclitaxel plus carboplatin versus standard carboplatin plus paclitaxel as first-line chemotherapy in women with newly diagnosed advanced epithelial ovarian cancer (EOC) (OV.16). A Gynecologic Cancer Intergroup Study of the NCIC CTG, EORTC GCG, and GEICO. *J Clin Oncol* 2008; 26 (Suppl.), LBA5505
40. Herrstedt J, Huober J, Priou F, et al. A randomized, Phase III study (AGO-OVAR-9, GINECO-TCG, NSGO-OC-0102): gemcitabine-paclitaxel-carboplatin (TCG) versus paclitaxel-carboplatin (TC) as first-line treatment of ovarian cancer (OC): survival of FIGO stage I-IIA patients. *J Clin Oncol* 2009; 27 (Suppl.), LBA5510

41. du Bois A, Lück HJ, Bauknecht T, et al. First-line chemotherapy with epirubicin, paclitaxel, and carboplatin for advanced ovarian cancer: a Phase I/II study of the Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1999; 17 (1): 46-51
42. Romanini A, Tanganelli L, Carnino F, et al. First-line chemotherapy with epidoxorubicin, paclitaxel, and carboplatin for the treatment of advanced epithelial ovarian cancer patients. *Gynecol Oncol* 2003; 89 (3): 354-359
43. du Bois A, Weber B, Rochon J, et al. Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie; Ovarian Cancer Study Group; Groupe d'Investigateurs Nationaux pour l'Etude des Cancers Ovariens. Addition of epirubicin as a third drug to carboplatin-paclitaxel in first-line treatment of advanced ovarian cancer: a prospectively randomized gynecologic cancer intergroup trial by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group and the Groupe d'Investigateurs Nationaux pour l'Etude des Cancers Ovariens. *J Clin Oncol* 2006; 24 (7): 1127-1135
44. Zubkus JD, Hainsworth JD, Spigel DR, et al. Topotecan, paclitaxel, and carboplatin in advanced ovarian cancer: a Phase II trial of the Minnie Pearl Cancer Research Network. *J Clin Oncol* 2006; 24 (Suppl.): Abstract 15015
45. Scarfone G, Scambia G, Raspagliesi F, et al. A multicenter, randomized, Phase III study comparing paclitaxel/carboplatin (PC) versus topotecan/paclitaxel/carboplatin (TPC) in patients with stage III (residual tumor > 1 cm after primary surgery) and IV ovarian cancer (OC). *J Clin Oncol* 2006; 24 (Suppl.): Abstract LBA5510
46. Chan S, Friedrichs K, Noel D, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus doxorubicin in patients with metastatic breast cancer. The 303 Study Group. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2341-2354
47. Jones SE, Erban J, Overmoyer B, et al. Randomized Phase III study of docetaxel compared with paclitaxel in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23 (24): 5542-5551
48. Kaye SB, Piccart M, Aapro M, et al. Phase II trials of docetaxel (Taxotere) in advanced ovarian cancer – an updated overview. *Eur J Cancer* 1997; 33: 2167-2170
49. Rose PG, Blessing JA, Ball HG, et al. A Phase II study of docetaxel in paclitaxel-resistant ovarian and peritoneal carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2003; 88: 130-135
50. Vasey PA, Atkinson R, Coleman R, et al. Docetaxel-carboplatin as first line chemotherapy for epithelial ovarian cancer. *Br J Cancer* 2001; 84: 170-178
51. Vasey PA, Jayson GC, Gordon A, et al. Scottish Gynaecological Cancer Trials Group. Phase III randomized trial of docetaxel-carboplatin versus paclitaxel-carboplatin as first-line chemotherapy for ovarian carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96 (22): 1682-1691
52. Ozols RF, Willson JK, Wertz MD, et al. Inhibition of human ovarian cancer colony formation by adriamycin and its metabolites. *Cancer Res* 1980; 40: 4109-4112
53. Ovarian Cancer Meta-Analysis Project. Cyclophosphamide plus cisplatin versus cyclophosphamide, doxorubicin and cisplatin chemotherapy of ovarian carcinoma. *J Clin Oncol* 1991; 9: 1668-1674
54. A'Hern R, Gore ME. The impact of doxorubicin on survival in advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol* 1995; 13: 726-732
55. Vaage J, Donovan D, Mayhew E, et al. Therapy of human ovarian carcinoma xenografts using doxorubicin encapsulated in sterically stabilized liposomes. *Cancer* 1993; 72: 3671-3675
56. Sakakibara T, Chen FA, Kida H, et al. Doxorubicin encapsulated in sterically stabilized liposomes is superior to free drug or drug-containing conventional liposomes at suppressing growth and metastases of human lung tumors xenografts. *Cancer Res* 1996; 56: 3743-3746
57. Vaage J, Donovan D, Uster P, Working P. Tumor uptake of doxorubicin in polyethylene glycol-coated liposomes and therapeutic effect against a xenografted human pancreatic carcinoma. *Br J Cancer* 1997; 75: 482-486
58. Muggia FM, Hainsworth JD, Jeffers S, et al. Phase II study of liposomal doxorubicin in refractory ovarian cancer. Antitumor activity and toxicity modification by liposomal encapsulation. *J Clin Oncol* 1997; 15: 987-993
59. Gordon AN, Granai CO, Rose PG, et al. Phase II study of liposomal doxorubicin in platinum-paclitaxel refractory epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3093-3100
60. Safra T, Groshen S, Jeffers S, et al. Treatment of patients with ovarian carcinoma with pegylated liposomal doxorubicin. Analysis of toxicities and predictors of outcome. *Cancer* 2000; 91: 90-100

ИЗКУСТВО В ЦИТОТОКСИЧНОТО ЛЕЧЕНИЕ НА ОВАРИАЛЕН КАРЦИНОМ

61. Gordon AN, Fleagle JT, Guthrie D, et al. Recurrent epithelial ovarian carcinoma: a randomized Phase III study of pegylated liposomal doxorubicin versus topotecan. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3312-3322
62. Gordon AN, Tonda M, Sun S, et al. Long-term survival advantage for women treated with pegylated liposomal doxorubicin compared with topotecan in a Phase 3 randomized study of recurrent and refractory epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2004; 95: 1-8
63. Ferrero JM, Weber B, Geay JF, et al. Second-line chemotherapy with pegylated liposomal doxorubicin and carboplatin is highly effective in patients with advanced ovarian cancer in late relapse: a GINECO Phase II trial. *Ann Oncol* 2007; 18 (2): 263-268
64. Pujade-Lauraine E, Mahner S, Kaern J, et al. A randomized, Phase III study of carboplatin and pegylated liposomal doxorubicin versus carboplatin and paclitaxel in relapsed platinum-sensitive ovarian cancer (OC): CALYPSO study of the Gynecologic Cancer Intergroup (GCIIG). *J Clin Oncol* 2009; 27 (Suppl.): LBA5509
65. Pignata S, Scambia G, Savarese A, et al. Safety of a 3-weekly schedule of carboplatin plus pegylated liposomal doxorubicin as first line chemotherapy in patients with ovarian cancer: preliminary results of the MITO-2 randomized trial. *BMC Cancer* 2006; 6: 202
66. Pignata S, Scambia G, Savarese A, et al. Carboplatin and pegylated liposomal doxorubicin for advanced ovarian cancer: preliminary activity results of the MITO-2 Phase III trial. *Oncology* 2009; 76 (1): 49-54
67. Pignata S, Scambia G, Savarese A, et al. Carboplatin plus paclitaxel (CP) versus carboplatin and stealth liposomal doxorubicin (CLD) in patients with advanced ovarian cancer (AOC): activity and safety results of the MITO-2 randomized multicenter trial. *J Clin Oncol* 2009; 27 (Suppl.): Abstract LBA5508
68. Belani CP, Ramalingam S, Perry MC, et al. Randomized, Phase III study of weekly paclitaxel in combination with carboplatin versus standard every-3-weeks administration of carboplatin and paclitaxel for patients with previously untreated advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26 (3): 468-473
69. Sparano JA, Wang M, Martino S, et al. Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 2008; 358 (16): 1663-1671
70. Markman M, Blessing J, Rubin SC, et al. Phase II trial of weekly paclitaxel (80 mg/m²) in platinum and paclitaxel-resistant ovarian and primary peritoneal cancers: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2006; 101 (3): 436-440
71. Katsumata N, Yasuda M, Takahashi F, et al. for the Japanese Gynecologic Oncology Group. Dose-dense paclitaxel once a week in combination with carboplatin every 3 weeks for advanced ovarian cancer: a Phase 3, open-label, randomized controlled trial. *Lancet* 2009; 374 (9698): 1331-1338
72. Markman M, Liu PY, Moon J, et al. Impact on survival of 12 versus 3 monthly cycles of paclitaxel (175 mg/m²) administered to patients with advanced ovarian cancer who attained a complete response to primary platinum-paclitaxel: follow-up of a Southwest Oncology Group and Gynecologic Oncology Group Phase 3 trial. *Gynecol Oncol* 2009; 114 (2): 195-198

**ТАРГЕТНА СИСТЕМНА ТЕРАПИЯ ПРИ
РЕЦИДИВИРАЩ ОВАРИАЛЕН КАРЦИНОМ**

д-р Красимир Койнов

Отделение по медицинска онкология, МБАЛ *Сердика* – София

ТАРГЕТНА СИСТЕМНА ТЕРАПИЯ ПРИ РЕЦИДИВИРАЩ ОВАРИАЛЕН КАРЦИНОМ

д-р Красимир Койнов

Отделение по медицинска онкология, МБАЛ *Сердика* – София

ОБЗОР

Лечението на рецидивирал овариален карцином (ОК) е предизвикателство в медицинската онкология поради все още незадоволителните лечебни резултати. При пациенти с платина-чувствителни тумори се прилага отново комбинация на платина с таксани, докато при платина-резистентни тумори лечебните възможности включват няколко препарата за самостоятелно приложение със сравнително ниска ефективност и краткотрайни лечебни резултати. За подобряване прогнозата на тези пациенти големи надежди са свързани с използването на нови биологични агенти. Задълбочените изследвания на биологията на ОК доведоха до откриване на множество молекулярни таргети, като рецепторите на растежния фактор, сигналните каскадни пътища, регулаторите на клетъчния цикъл и ангиогенните механизми. Различни таргетни препарати са проучени в лечението на ОК, като моноклонални антитела срещу рецепторите на епидермалния растежен фактор (EGFR), малки молекулни тирозин-киназни инхибитори, моноклонални антитела срещу съдовия ендотелен растежен фактор (VEGF), както и тирозин-киназни инхибитори срещу рецепторите на съдовия ендотелен растежен фактор (VEGFR). През последните години обект на клинични проучвания са редица нови потенциално активни таргетни молекули, като моноклонални антитела срещу фолатния рецептор, тройни ангикиназни инхибитори, PARP-инхибитори, AURORA-киназни инхибитори, инхибитори на hedgehog-пътя, антагонисти на фолатния рецептор, mTOR-инхибитори, MEK-инхибитори и др. Най-обещаващите и развити досега стратегии включват приложение на антиангиогенни агенти и PARP-инхибитори.

Увод

Овариалният карцином (ОК) спада към чувствителните на лекарствено лечение болести. Данните показват, че с първа линия химиотерапия се постига 80% честота на обективен отговор. Все пак,

въпреки добрите непосредствени лечебни резултати, повечето пациенти впоследствие загиват от развитие на рецидивиреща болест.¹ Установено е, че при около 70% от болните с ОК, провели оперативно лечение с адювантна химиотерапия, болестта прогресира, т.е. повечето пациенти са потенци-

ални кандидати за втора линия на лечение. Следователно, въпреки напредъка в тази терапевтична област, за пациентите все още съществува значителен риск от рецидив или развитие на резистентност към терапията и това определя необходимостта от подобряване на настоящите лечебни възможности.

Системни лекарствени подходи при овариален карцином

Стандартното терапевтично поведение след поставяне на диагноза включва комбинация от радикална оперативна интервенция и платина-базирана химиотерапия. Чувствителността към платиновы препарати, която се определя от отговора към първа линия платина-базирана химиотерапия, до голяма степен предопределя отговора към последващата терапия с платина-съдържащи режими. Пациенти, чиято болест прогресира по време или до един месец след първа линия платина-базирана химиотерапия, се считат за *платина-рефрактерни*, докато тези, отговорили на първа линия, но прогресирали в рамките на първите шест месеца – *платина-резистентни*, в рамките на шест до дванайсет месеца – *частично платина-чувствителни*, а след дванайсет месеца – *платина-чувствителни*.² Известно е, че по-дългият интервал без платина

увеличава шансовете на пациентите за по-добър лечебен ефект при повторно приложение на платина (Табл. 1).³

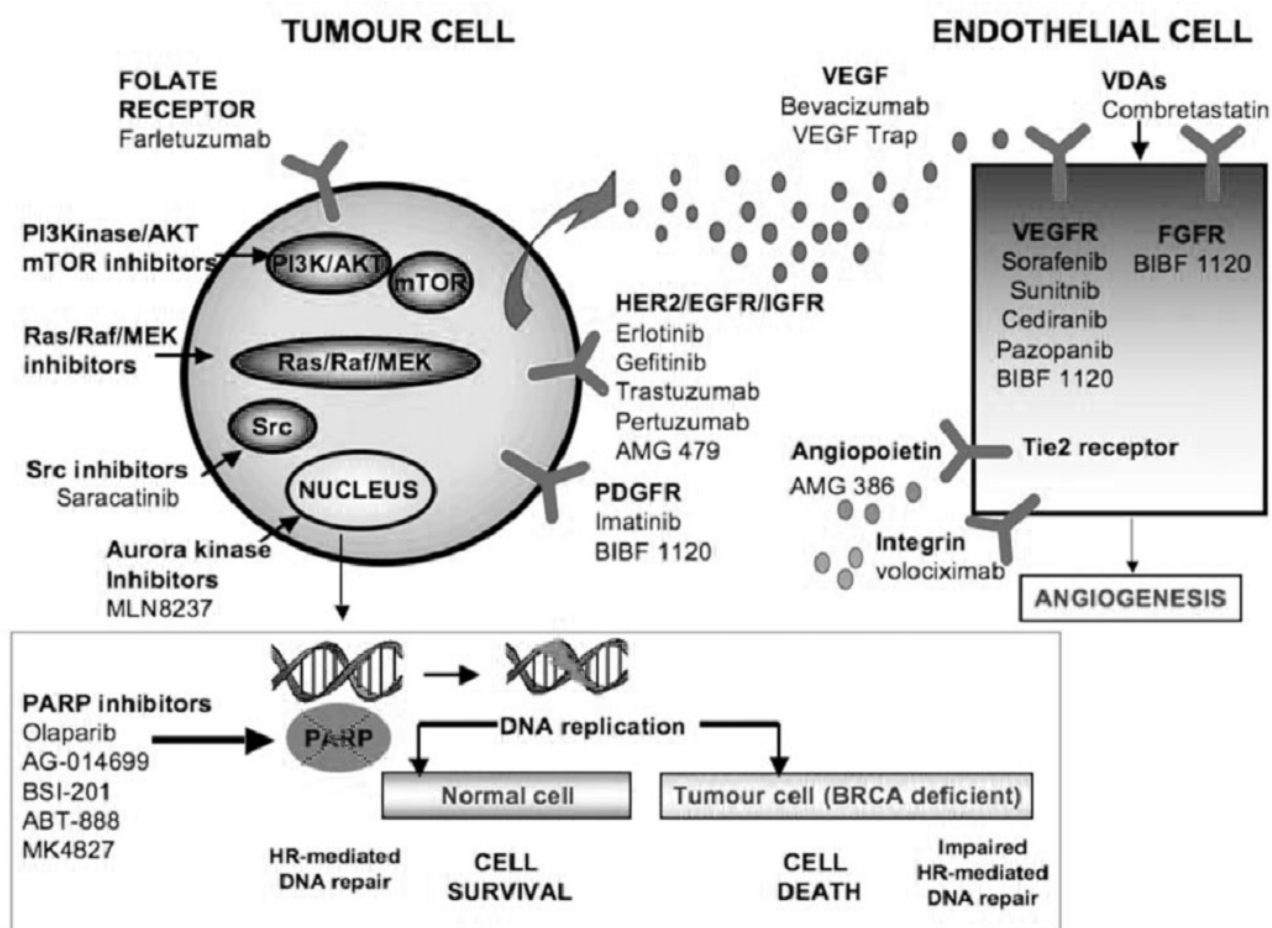
Сигнални пътища и таргетни агенти при овариален карцином

До скоро ОК бе третиран като самостоятелна болест, но вече е ясно, че се касае за хетерогенно нарушение, състоящо се от няколко хистологични подтипа с различно клинично поведение и различни молекулярни профили: (i) високостепенен серозен (*p53, BRCA*), (ii) нискостепенен серозен (*BRAF, KRAS, NRAS, HER2*), (iii) светлоклетъчен (*PIK3CA, PTEN*), (iv) ендометриоиден (*PIK3CA, PTEN*) и (v) муцинозен (*KRAS, HER2*). Това доведе до създаване на клинични проучвания, насочени към определен подтип ОК. Откриването на множество дефекти в сигналните каскадни пътища обогати познанията за биологията на ОК и доведе до провеждане на голям брой клинични проучвания, изследващи ефективността и поносимостта на различни таргетни агенти.

Лекарствените таргети включват молекули, свързани с туморната клетка (като фолатен рецептор, mTOR-инхибитори, MEK-инхибитори) и ендотелната клетка (като *bevacizumab*, съдово-разрушаващи агенти (*VDAs*)) (Фиг. 1).⁴ Все пак ангиогенните

Таблица 1. Платинова чувствителност според продължителност на интервал без платина.

Платинова чувствителност	Резистентни		Чувствителни	
	Рефрактерни	Резистентни	Частично чувствителни	Чувствителни
Интервал без платина	По време или 1 месец след химиотерапията	< 6 месеца	6-12 месеца	> 12 месеца



Фигура 1. Сигнални пътища при овариален карцином.

агенти (*bevacizumab* и VEGFR-инхибитори) и PARP-инхибиторите засега са най-развитите нови терапии в това направление.

Антиангиогенезни агенти. Ангиогенезата или формирането на нови кръвоносни съдове е критичен компонент в туморния растеж и процеса на метастазиране. Препаратът *bevacizumab*, представляващ моноклонално антители срещу съдовоендотелен растежен фактор (VEGF), доказва ефективност в комбинация с първа линия стандартна химиотерапия в две фаза III рандомизирани клинични проучвания.^{5, 6} Други две фаза II клинични проучвания установиха, че самостоятелното приложение на *bevacizumab* е обещаваща стратегия при пациенти с рецидивиращ ОК.^{7, 8}

Проучването OCEANS е фаза III клинично проучване, в което пациенти с рецидивирал платина-чувствителен ОК са третирани с *bevacizumab* в комбинация с химиотерапия по схема *carboplatin/gemcitabine*. Резултатите показват, че с добавяне на *bevacizumab* се постига сигнификантно подобрене на преживяемостта без прогресия (ПБП) (8.4 месеца срещу 12.4 месеца, HR = 0.48, $p < 0.0001$).⁹ Тези резултати са потвърдени и от анализ на данни от проучване AURELIA –фаза III рандомизирано клинично проучване с приложение на *bevacizumab* в комбинация с химиотерапия при пациенти с рецидивирал платина-резистентен ОК. Добавянето на *bevacizumab* води до достоверно удължаване на ПБП (8.4 месеца

срещу 12.4 месеца, HR = 0.48, $p < 0.0001$).¹⁰ Наскоро са публикувани данни и за общата преживяемост (ОП) в това клинично проучване, които показват тенденция за удължаването ѝ при пациенти, получавали *bevacizumab*, но без сигнификантно значима разлика.¹¹ Следователно комбинацията от *bevacizumab* и стандартна химиотерапия допринася за подобряване на лечебните резултати при пациенти с рецидивирал ОК. Въз основа на тези резултати ЕМА одобри приложението на *bevacizumab* в комбинация с химиотерапия по схема *carboplatin/gemcitabine* при пациенти с платина-чувствителен рецидивирал ОК.

В ход са клинични проучвания, изследващи ефективността на *bevacizumab* в комбинация с други таргетни агенти като *sorafenib*, *everolimus* и др., както и клинични проучвания с редица други ангиогенезни инхибитори като *cediranib* (ICON 6)¹², *pazopanib*¹³, *sorafenib*, *BIBF1120 (nintedanib)*, *AMG 386 (trebananib)*, ангиопоетин–*Tie2* инхибитор)¹⁴ и *aflibercept (VEGF-Trap)*¹⁵.

Cediranib е потенциален орален инхибитор на VEGFR-1, 2 и 3, показал добра ефективност при самостоятелно приложение при пациенти с ОК. ICON 6¹² е фаза III двойно сляпо, плацебо-контролирано, рандомизирано клинично проучване, включващо 456 пациента с рецидивирал платина-чувствителен ОК, разпределени в три рамена: платина-базирана химиотерапия с плацебо-поддържащо лечение, едновременна химиотерапия с *cediranib* и плацебо-поддържащо лечение и едновременна химиотерапия със *cediranib* и *cediranib*-поддържащо лечение. Поддържащото лечение със *cediranib* удължава ПБП с 2 месеца (от 9.4 до 11.4 месеца, HR 0.68; $p = 0.0022$) и ОП с 2.7 месеца (от 17.6 до 20.3 месеца, HR 0.70; $p = 0.0419$).

На конгреса на ASCO 2014 са съобщени резултати от фаза II рандомизирано клинично проучване, сравняващо ефек-

тивността на комбинацията *olaparib* и *cediranib* спрямо само *olaparib* при 90 болни с рецидивирал платина-чувствителен ОК.¹⁶ 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 обективния отговор е съответно 56% срещу 84% ($p = 0.008$). Получените добри резултати налагат по-нататъшни проучвания на тази обещаваща комбинация от таргетни агенти.

През 2013 г. са съобщени първи резултати от проучване AGO-OVAR-16 с приложение на препарата *pazopanib* 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).¹³ Последващият междинен анализ на данните обаче не потвърждава отношението полза-риск за *pazopanib* при тази индикация (HR 1.076, $p = 0.4985$; 95% CI: 0.868; 1.333).

Trebananib блокира ангиопоетиновата ос, вземаща участие в ангиогенезата. Той се свързва едновременно с ангиопоетин-1 и 2, инхибирайки взаимодействието им с *Tie2*-рецептора. TRINOVA-1¹⁷ е фаза III мултицентрично, рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано, рандомизирано клинично проучване, включващо над 900 жени с рецидивирал частично платина-чувствителен или платина-резистентен ОК. Пациентите са рандомизирани да получават или *trebananib/paclitaxel* или плацебо/*paclitaxel*. Анализ на получените резултати показва статистически значима разлика в ПБП с 34% редукция на риска от прогресия на болестта или смърт (HR = 0.66, 95% CI 0.57-0.77, $p < 0.001$). Средната ПБП е 7.2 месеца за рамото с *trabenanib* срещу 5.4 месеца за контролното рамо.

PARP-инхибитори. Носителите на *BRCA*-мутации съдържат хомоложни рекомбинантни дефекти в пътеката, възстано-

вяваща увредена ДНК, и са изложени на повишен риск от развитие на ОК (10-14% риск през целия живот). PARP-инхибиторите действат чрез генериране на специфични ДНК увреждания, изискващи функциониращи *BRCA1* и *BRCA2* за поправка на ДНК. Пациенти с *BRCA*-обусловени тумори нямат “див тип” *BRCA1* и *BRCA2* в туморните клетки, докато в нормалните клетки се запазва единично копие “див тип” на съответния ген. Тази разлика между туморните и нормални клетки позволява PARP-инхибиторите да убиват специфично туморните клетки и едновременно с това да щадят нормалните клетки на организма. Този процес е известен с понятието *синтетичен леталитет*.¹⁸ Една фаза II клинично проучване с PARP-инхибитора *olaparib* демонстрира ниска токсичност и обещаващ радиологичен и серологичен обективен отговор при пациенти с ОК и с *BRCA1*- и *BRCA2*-мутации (57.6% RECIST и CA125 критерии).¹⁹

Обещаващата активност на PARP-инхибиторите може би не се ограничава само до пациенти с *BRCA*-мутации. До 50% от високостепенните спорадични ОК могат да имат хомоложни рекомбинантни дефекти (включващи соматични *BRCA*-мутации, *BRCA*-метилация), които предполагат чувствителност към лечение с PARP-инхибитори.²⁰ Резултати от фаза II клинично проучване показват, че поддържащо лечение с *olaparib* удължава ПБП с почти 4 месеца (средно 8.4 месеца срещу 4.8 месеца, *HR* 0.35, *p* < 0.001) при пациенти с рецидивирал платина-чувствителен високостепенен серозен ОК със или без *BRCA1*- или *BRCA2*-мутации.²¹ Ефективността на PARP-инхибиторите и фактът, че *BRCA*-мутационният статус е биомаркер за терапевтичен отговор налага познаване на *BRCA*-статуса при всеки пациент индивидуално. В популация от 1000 жени с нему-

цинозен инвазивен ОК *BRCA1/2* мутации се откриват в 14% и в 17% от всички жени с високостепенна серозна хистология.²² Над 40% от всички жени с установени *BRCA1/2*-мутации са без фамилна анамнеза за злокачествени болести и следователно не се изследват рутинно. Необходимо е извършване на *BRCA*-тестване при групи с висок риск за носителство на *BRCA*-мутации, като например болни с високостепенен серозен ОК.

EGFR-инхибитори. Рецепторът на епидермалния растежен фактор (EGFR) и рецепторът на човешкия епидермален растежен фактор 2 (HER2) са тирозинкиназни рецептори, участващи в процеси на клетъчна пролиферация и преживяемост. Предклинични изследвания показват, че тези рецептори са потенциални таргети при ОК. Въпреки това, резултатите от клинични проучвания с *erlotinib*, *gefitinib* (EGFR-инхибитори), *trastuzumab* (HER2-инхибитор) и *pertuzumab* (HER2-димеризационен инхибитор) засега са незадоволителни. Предполага се, че тези резултати са свързани с по-ниска от очакваната експресия на HER2. EORTC55041/OVO7 е фаза III клинично проучване, което демонстрира, че поддържащото лечение с *erlotinib* след проведена първа линия лечение за ОК не подобрява ПБП и ОП.²³ Свъръхекспресия или генна амплификация на HER2 е установена в 18% от пациенти с муцинозен ОК и в тази субпопулация се проучва HER2-насочена терапия.²⁴

Други таргетни агенти. При ОК са установени нарушения в редица компоненти на сигналните каскади, което води до активиране на критични онкогенни пътища, включени в процесите на пролиферация, преживяемост, миграция и ангиогенеза. Тези клетъчни промени обуславят туморен растеж и метастазирание и влияят на лечебните резултати. Пример за критични сигнални молекули са PI3K/АКТ, IGF1R, Src,

Wee-1 киназата и фолатният рецептор, който е свръхекспресиран в над 90% от овариалните тумори. *Farletuzumab* (*MORab-003*, *Morphotek*) е моноклонално антитяло, насочено срещу α -фолатния рецептор и *EC145*, представляващ *vinblastin*-фолатен конюгат; изследва се във фаза III клинични проучвания при пациенти с ОК.

RAS/MEK/ERK-пътят е атрактивен терапевтичен таргет при нискостепенен серозен ОК. Това е рядък ОК с незадоволителни лечебни резултати от стандартната системна терапия. Резултатите от фаза II клинично проучване с MEK1/2-инхибитора *selumetinib* при пациенти с рецидивирал нискостепенен серозен ОК са обещаващи: обективен отговор в 14.5%, стационаране на болестта в 65% и средна ПБП от 11 месеца.²⁵

Заклучение

Лекарственото лечение на ОК представлява все още предизвикателство за медицинската онкология. Успехите на таргетната терапия при други злокачествени болести стимулираха развитието на тези препарати и в лечението на ОК. Голям брой таргетни препарати понастоящем се изследват във фаза I-III клинични проучвания, чиито резултати ще дадат отговор за потенциалните им възможности. Най-обещаващите стратегии, развити досега, включват приложение на антиангиогенезни агенти и PARP-инхибитори.⁴ По-нататъшните насоки на развитие са насочени към откриване на биомаркери за нуждите на лечението и оценка на отговора, към преодоляване на лекарствената резистентност и токсичност и към определяне на правилната таргетна популация болни. Резултатите от клинични проучвания трябва да дадат отговор на редица въпроси, включително дали комбинираната терапия превъзхожда монотерапията и каква е ролята на поддържащото лечение. От изключително важно значение за таргет-

ната терапия е откриването на стойностни предиктивни маркери. Потенциални биомаркери за ангиогенезните инхибитори са циркулиращи къси VEGFA-изоформи, експресия на *neuropilin-1* и VEGF-рецептор 1 и генетични варианти на VEGFA.²⁶ Транслиращите клинични проучвания са от особено значение, тъй като разбирането на молекулярните нарушения, свързани с ОК, осигурява създаване на нови препарати и успех в подобряване на лечебните резултати. Развитието на лекарственото лечение се доближава все по-близо до персонализираната медицина и първа изява на този процес при ОК ще бъдат пациенти с различни туморни характеристики, лекуващи се с подходящи, но различни таргетни терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Rubin SC, Randall TC, Armstrong KA, et al. Ten-year followup of ovarian cancer patients after second-look laparotomy with negative findings. *Obstet Gynecol* 1999; 93: 21-24
2. Markman M, Reichman B, Hakes T, et al. Responses to second-line cisplatin-based intraperitoneal therapy in ovarian cancer: influence of a prior response to intravenous cisplatin. *J Clin Oncol* 1991; 9: 1801-1805
3. Pisano C, Bruni GS, Facchini G, et al. Treatment of recurrent epithelial ovarian cancer. *Ther Clin Risk Manag* 2009; 5: 421-426
4. Banerjee S and M Gore. Targeted Therapies for the Management of Ovarian Cancer, Scientific Impact Paper No. 12, *Royal College of Obstetricians and Gynaecologists*, September 2013
5. Burger RA, Brady MF, Bookman MA, et al. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med* 2011; 365: 2473-2483
6. Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, et al. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2011; 365: 2484-2496
7. Burger RA, Sill MW, Monk BJ, et al. Phase II trial of bevacizumab in persistent or recurrent epithelial ovarian cancer or primary peritoneal cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2007; 25: 5165-5171

8. Cannistra SA, Matulonis UA, Penson RT, et al. Phase II study of bevacizumab in patients with platinum-resistant ovarian cancer or peritoneal serous cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 5180-5186
9. Aghajanian C, Blank SV, Goff BA, 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: 2039-3045
10. Pujade-Lauraine E, Hilpert F, Weber B, 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: Abstr LBA 5002
11. Pujade-Lauraine E, Hilpert F, Weber B, et al. Bevacizumab with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: the AURELIA open-label randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2014; 32: 1302-1308
12. Ledermann JA, Perren TJ, Raja FA, et al. Randomized double-blind phase III trial of cediranib (AZD 2171) in relapsed platinum-sensitive ovarian cancer: Results of the ICON6 trial. *European Cancer Congress*. Abstract 10. Presented September 30, 2013
13. 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. Presented June 1, 2013
14. Karlan BY, Oza AM, Richardson GE, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled phase II study of AMG 386 combined with weekly paclitaxel in patients with recurrent ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2012; 30: 362-371
15. Coleman RL, Duska LR, Ramirez PT, et al. Phase 1-2 study of docetaxel plus aflibercept in patients with recurrent ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. *Lancet Oncol* 2011; 12: 1109-1117
16. Liu J, Barry WT, Birrer MJ, 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)
17. Amgen Announces Top-Line Results Of Phase 3 Trebananib (AMG 386) TRINOVA-1 Trial In Recurrent Ovarian Cancer - FiercePharma. Available at: www.fiercepharma.com/press-releases/amgen-announces-top-line-results-phase-3-trebananib-amg-386-trinova-1-trial#ixzz35IY2KCRg
18. Ashworth A. A synthetic lethal therapeutic approach: poly(ADP) ribose polymerase inhibitors for the treatment of cancers deficient in DNA double-strand break repair. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3785-3790
19. Audeh MW, Carmichael J, Penson RT, 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. Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma. *Nature* 2011; 474 (7353): 609-615
21. Ledermann J, Harter P, Gourley C, et al. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *N Engl J Med* 2012; 366: 1382-1392
22. Alsop K, Fereday S, Meldrum C, et al. BRCA mutation-positive women with ovarian cancer: a report from the Australian Ovarian Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2012; 30: 2654-2663
23. Vergote IB, Joly F, Katsaros D, et al. Randomized phase III study of erlotinib versus observation in patients with no evidence of disease progression after first-line platin-based chemotherapy for ovarian carcinoma: a GCIG and EORTC-GCG study. *J Clin Oncol* 2012; 30: Abstr. LBA 5000
24. Anglesio M, Kommoss S, Tolcher M, et al. Molecular characterization of mucinous ovarian tumors supports a stratified treatment approach with HER2 targeting in 18% of Carcinomas. *J Pathol* 2013; 229: 111-120
25. Farley J, Brady WE, Vathipadiekal V, et al. Selumetinib in women with recurrent low-grade serous carcinoma of the ovary or peritoneum: an openlabel, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2013; 14: 134-140
26. Lambrechts D, Lenz HJ, de Haas S, et al. Markers of response for the antiangiogenic agent bevacizumab. *J Clin Oncol* 2013; 31: 1219-1230

////////////////////////////////////
**ПОВЕДЕНИЕ ПРИ РЕДКИ НЕЕПИТЕЛНИ
ОВАРИАЛНИ ТУМОРИ**
////////////////////////////////////

проф. д-р Галина Куртева, дм

д-р Ирина Трифонова

д-р Виолета Маринова

д-р Желязко Арабаджиев

д-р Наталия Чилингирова

д-р Александър Герасимов

д-р Теодора Караниколова

д-р Гюлер Солакова

д-р Десислава Стоева

Клиника по медицинска онкология, СБАЛО – София

ПОВЕДЕНИЕ ПРИ РЕДКИ НЕЕПИТЕЛНИ ОВАРИАЛНИ ТУМОРИ

проф. д-р Галина Куртева, дм

д-р Ирина Трифонова

д-р Виолета Маринова

д-р Желязко Арабаджиев

д-р Наталия Чилингирова

д-р Александър Герасимов

д-р Теодора Караниколова

д-р Гюлер Солакова

д-р Десислава Стоева

Клиника по медицинска онкология, СБАЛО – София

ОБЗОР

Неепителните овариални тумори (ОТ) включват злокачествени болести с произход от зародишни клетки, от полова връв-стромални клетки, метастазирал овариален карцином (ОК), както и разнообразие от изключително редки видове ОТ като саркоми и липоидни клетъчни тумори. Въпреки че има много прилики, в диагнозата и лечението на тези пациенти има много различия, които изискват специален подход. Това е особено важно за неепителните тумори с произход от зародишни клетки, които обикновено се срещат в по-млада възраст.

Герминативноклетъчни тумори

Тумори на зародишните клетки произлизат от първичните зародишните клетки на яйчника. Злокачествените тумори могат да възникнат и в екстрагонадни органи (например медиастинум и ретроперитонеум), като по-голямата част възникват от недиференцирани зародишни клетки. Появата им в различни органи се обяснява с ембрионал-

на миграция на зародишни клетки от каудалната част на жълтътния сак до дорзален мезентериум, преди инкорпорирането им в половата връв на развиващите се полови жлези.³

Биологичните молекули на алфа-фетопротейн (AFP) и човешки бета-хорионгонадотропин (В-НСГ) се секретират от някои зародишни клетки на злокачествени болести и наличието им като циркулиращи хормони може да бъде маркер за диаг-

ностициране на тумора, както и за проследяване на хода на болестта след операция. Алфа-1-антитрипсин (ААТ) може по-рядко да бъде открит в тумори на зародишни клетки. Чрез съпоставяне на хистологично и имунохистохимично изследване може да се направи класификация на туморите на зародишните клетки. В тази класификация ембрионалният карцином, който се състои от недиференцирани клетки, секретират AFP и В-НСГ, е родоначалник на някои други злокачествени болести на зародишните клетъчни елементи. Диференцираните тумори на зародишните клетки, като например туморът на ендодермалния синус, който секретира AFP, и хориокарциномът, който секретира В-НСГ, са произлезли от екстраембрионална тъкан, докато незрелите тератоми произлизат от ембрионални клетки, които са загубили способността да секретират тези белтъци. Чистите герминоми нямат секреторна функция.

Епидемиология. Въпреки че 20-25% от всички доброкачествени и злокачествени овариални неоплазми са с произход от зародишни клетки, само около 3% от тези тумори са злокачествени.⁴ Герминативноклетъчните тумори съставляват по-малко от 5% от всички видове ОТ, но представляват до 15% от тези тумори в азиатските страни и негърски общества, където епителните ОТ са много по-чести.⁵ През първите две десетилетия от живота почти 70% от ОТ са герминативноклетъчни, като една трета от тях са злокачествени. Герминативноклетъчните тумори представляват две трети от злокачествените болести на яйчниците в тази възрастова група. Наблюдават се и през третото десетилетие, но са доста по-редки.

Клинични симптоми. Най-чест симптом при млади пациентки с герминативноклетъчен ОТ е напрежение в таза, често или затруднено уриниране, напрежение в

ректум, нарушения в менструалния цикъл, коремна болка. Някои млади пациентки определят ранните симптоми на неоплазма като тези на бременност и това може да доведе до допълнително забавяне на диагнозата. При преглед трябва да се търсят признаци на асцит, плеврален излив и органоМЕЛАГИЯ в авансирани стадии на болестта.

Диагноза. При млади пациентки трябва да се изследват серумни нива на В-НСГ и AFP, пълна кръвна картина, както и чернодробни функционални тестове. Рентгенография на гръден кош е задължителна, тъй като герминативноклетъчните тумори могат да метастазират в бял дроб и медиастинум. Предоперативно трябва да бъде изследван кариотип на всички млади пациентки заради склонността на тези тумори да възникнат при дисгенезия на половите жлези.⁶ Чрез предоперативна компютър-томография (КТ) може да се установи наличие на ретроперитонеална лимфаденомегалия или чернодробни метастази.

Дисгерминоми. Те са най-често срещани герминативноклетъчни тумори – около 30-40% от всички негови подвидове. Инак, представлява само 1-3% от всички видове ОТ, но само 5-10% от случаите са на възраст над 20 години. Седемдесет и пет процента от дисгерминомите се появяват между 10- и 30-годишна възраст, 5% – на възраст под 10 години, а по-рядко – на възраст над 50 години.⁷ Тъй като тези злокачествени болести се срещат при млади жени, 20-30% от злокачествените ОТ, свързани с бременност, са дисгерминоми.

Лечението и проследяването на дисгермином е аналогично на семином на тестисите. Доминиращ път на разпространение и при двете болести са парааорталните лимфни възли. И двете болести са радиочувствителни и отговарят на ниски дози лъчелечение – 25-35 Gy. Добър резултат се получава от съчетание на хирургия и лъчелечение.⁸ Около 75% от дисгерминомите

ПОВЕДЕНИЕ ПРИ РЕДКИ НЕЕПИТЕЛНИ ОВАРИАЛНИ ТУМОРИ

по време на диагноза са в стадий I, 85-90% са ограничени в един яйчник, а в 10-15% са разпространени двустранно. В 25% от пациентите с метастатична болест туморът метастазира по лимфен път, но може да се разпространи и хематогенно или чрез директно разпространение през капсулата на яйчника. Необичайно място на разпространение са кости. Метастази в бели дробове, черен дроб и главен мозък се наблюдават най-често при пациенти, чиято болест е авансирала или рецидивирала.

Дисгенезия на полови жлези. Приблизително 5% от дисгерминомите са открити при жени с патологичен фенотип.⁹ Тази злокачествена болест може да бъде свързана с пациенти, които имат чиста дисгенезия (46XY), смесена гонадна дисгенезия (45X/46XY), или синдром на андрогенна нечувствителност (46XY, тестикуларна феминизация). Дисгерминоми, които съдържат значителен брой синцитиотрофобластни клетки, могат да бъдат хормонално активни, довеждайки до псевдопубертет или до нарушение в менструалния цикъл при по-възрастни жени.

Хирургично лечение. Лечението на пациенти с дисгерминома е предимно хирургично, включително резекция на първична лезия, и ако е необходимо – лъчелечение или химиотерапия при някои пациенти. Минималната оперативна интервенция за овариален дисгермином е едностранна оофоректомия или салпинго-оофоректомия. При пациенти, чиято фертилност не трябва да се запази, е целесъобразно да се извърши абдоминална хистеректомия и двустранна салпинго-оофоректомия. При пациенти, чийто кариотип показва Y-хромозома, двата яйчника трябва да бъдат премахнати.

Следоперативно проследяване. Трябва да включва серумните маркери AFP и В-НСГ, рентгенография на гръден кош, КТ или магнитнорезонансна томография

(МРТ) на абдомен. При пациенти в стадий IA динамичното проследяване се извършва с клиничен контрол и туморни маркери на всеки 2 месеца и КТ всеки 3 месеца през първите две до три години. При пациенти, чийто контралатерален яйчник е запазен, болестта може да рецидивира в 5% до 15% през следващите две години. Причини за по-консервативен подход са избягване на аблативна операция и лъчелечение в по-голяма част от случаите и запазване на фертилитета.

Системна терапия при рецидив. Изборът на спасителна терапия зависи от мястото и големината на рецидива, времето, когато е открит, и желанието да се запази фертилитета. Лечението на рецидив не се свързва задължително със загуба на фертилитет, ако се приложи химиотерапия или лъчетерапия. Налице е спор за това дали размер на тумора над 10 cm е противопоказание за консервативна терапия, тъй като е свързан с по-висок процент на рецидиви.¹⁰

Изборът на следоперативна терапия при стадий IB-III е както при стадий IA. Когато се използва лъчелечение, трябва да включват тазови лимфни възли от страната на засягане и бъбречни хилусни и парааортални лимфни възли до диафрагмата. Най-често използвани химиотерапевтични схеми за герминативноклетъчни тумори са ВЕР (*bleomycin, etoposide* и *cisplatin*), VBP (*vinblastine, bleomycin* и *cisplatin*), и VAC (*vincristine, actinomycine* и *cyclophosphamide*).¹¹⁻¹⁴ Окуражаващи резултати (преживяемост без болест над 90% при нелекувани преди това пациенти и около 70% при лечение за рецидив) са съобщени при прилагане на схеми с *cisplatin, vinblastine, bleomycin* (PVB).¹⁵

Дисгерминомът може да бъде по-хематогенен дори от семиноми тумори на тестиси. Има редица съобщения за контрол на метастатичен дисгермином със

системна химиотерапия.¹³ В проучване на онкогинекологични групи при пациентите с резециран овариален дисгермином в стадий Ib, Ic, II или III се провеждат 3 цикъла с режим ЕС: *etoposide* (120 mg/m², ден 1, 2 и 3, през 4 седмици) и *carboplatin* (400 mg/m², ден 1, през 4 седмици).¹⁶ Резултатите показват отговор на лечение в 100%. При напреднали непълно резецирани герминативноклетъчни тумори се провеждат 4 цикъла с *vinblastine* (12 mg/m² на всеки 3 седмици), *bleomycin* (20 U/m² всяка седмица в продължение на 12 седмици) и *cisplatin* (20 mg/m² дневно в продължение на 5 дни, през 3 седмици). Консолидиране с VAC след ВЕР при пациенти с тумори, различни от дисгермином, все още се изследва. Тези резултати показват, че пациенти в напреднал стадий с непълно резециран дисгермином имат добра прогноза при лечение с цисплатин-комбинирана химиотерапия. При макроскопски резидуална болест (R1-резекция) в началото на химиотерапия се препоръчва реоперация.

Около 75% от рецидивите се наблюдават в рамките на първа година след системно лечение и са най-често в перитонеална кухина или ретроперитонеални лимфни възли. Тези пациенти трябва да бъдат лекувани с лъчелечение или химиотерапия, в зависимост от тяхното предишно лечение. Пациенти с рецидив след операция трябва да бъдат третирани с химиотерапия. Ако преди това е била проведена химиотерапия с режим ВЕР, може да се проведе лечение по схема РОМВ-АСЕ с обсъждане за високодозна химиотерапия, подкрепена с автоложна трансплантация на костен мозък.

Резултати от клинични проучвания показват, че пациенти в напреднал стадий и с непълна резекция за дисгермином имат отлична прогноза при лечение с цисплатин-комбинирана химиотерапия. Режим PVB е по-ефективен от VAC и заместване на *vinblastine* с

etoposide в PVB (ВЕР) подобрява терапевтичния резултат и намалява токсичността.¹⁷

Герминативноклетъчни тумори и бременност. Дисгерминомите са чести при помлади пациенти и могат да съществуват заедно с бременност. Когато се диагностицира в стадий IA, туморът може да бъде отстранен и да продължи бременността. При пациенти с по-напреднала болест продължаването на бременността зависи от гестационната възраст, но може да се прилага химиотерапия във втора половина на бременността в същите дози, както при липса на бременност.

Прогноза. При пациенти, чиято първоначална болест е в стадий IA (т.е. едностранен дисгермином), консервативният подход при запазване на фертилитет показва петгодишна преживяемост без прогресия над 95% и петгодишна обща преживяемост при 85%.¹⁸ При рецидив, наблюдаван при 15-20% след комплексно лечение, петгодишната преживяемост без болест е 63-83%.¹⁹ След едностранна салпинго-оофоректомия и липса на хирургично стадиране се провежда реоперация за стадиране, редовно проследяване чрез КТ, адювантна химиотерапия и редовно мониториране на туморни маркери – AFP и В-НСГ. В много публикации се дискутира мястото на системната химиотерапия при органосъхраняващи операции.

Вторична (second-look) лапаротомия. Реоперация при болни с дисгермином, оперирани радикално, не се налага, освен ако болестта е в много напреднал стадий и оперативната интервенция няма претенции за радикалност.²⁰

Незрели тератоми

Незрелите тератоми съдържат елементи, наподобяващи тъкани, наблюдавани в ембриона. Могат да се появят в комбинация с други тумори на зародишни клетки като смесени тумори. Чистите незрели тератоми са по-малко от 1% от всички видове ОТ.

ПОВЕДЕНИЕ ПРИ РЕДКИ НЕЕПИТЕЛНИ ОВАРИАЛНИ ТУМОРИ

Представява 10-20% от всички злокачествени болести на яйчници, наблюдавани при жени под 20-годишна възраст, и съставят 30% от смъртните случаи в тази възрастова група.²¹ Около 50% от чистите незрелите овариални тератоми се наблюдават между 10- и 20-годишна възраст и рядко се срещат при жени в постменопауза. Дефинират се по класификация, която се основава на степен на диференциация и количество на незрели тъкани.²²

Хирургично лечение. Както при дисгерминоми в млада възраст, чиито лезии са ограничени в един яйчник, се извършва едностранна оофоректомия или салпинго-оофоректомия. При по-възрастни пациенти се предпочита хистеректомия и двустранна салпинго-оофоректомия. Най-често място на метастазирание е перитонеум и много рядко – ретроперитонеални лимфни възли. Рядко се наблюдават хематогенни метастази.

Системна химиотерапия. Резултатите от лечение на пациенти с дисгерминоми (например, незрели тератоми и ендодермални синусни ОТ) са по-добри при включване на *cisplatin*-базирана химиотерапия. Основен прогностичен фактор при пациенти с незрял тератом е степента на патологична диференциация на тумора (G). При болни в стадий IA и G 2-3 се провежда химиотерапия. При болни с асцит и руптура на тумор е показана химиотерапия, независимо от G. Докато пациенти с незрял тератом в стадий I, G 1 рядко имат рецидив, повечето случаи с напреднал стадий се нуждаят от комплексно лечение. Аджвантна химиотерапия се препоръчва при всички пациенти в авансирал стадий на болестта. Стандартна терапия е режим ВЕР. Пациенти с вискодиференциран тумор в стадий IA имат отлична прогноза и не налагат аджвантна терапия. При тумори в стадий IA, G 2-3 трябва да се проведе аджвантна химиотерапия. Химиотерапия е показан при болни, които имат асцит, независимо от G. Най-често използван

химиотерапевтичен режим е VAC.²³ Незрели тератоми със злокачествени плоскоклетъчни елементи имат по-лоша прогноза; лечението при тях е също с режим ВЕР.

Лъчелечение. Лъчелечение обикновено не се провежда при пациенти с незрели тератоми. Освен това, няма доказателства, че комбинацията от химиотерапия и лъчелечение има по-висок процент на контрол на болестта, отколкото самостоятелна химиотерапия. Въпреки че ролята на релапаротомия остава неясна, може да се проведе при тези болни, които са с висок риск от рецидив, т.е. тези с нерадикална резекция и метастатична болест преди започване на химиотерапия. Ако се извърши реоперация, трябва внимателно се биопсират перитонеалните лезии. Ако при втората оперативна интервенция се намират само зрели елементи, химиотерапията трябва да се преустанови.

Прогноза. Най-важени прогностичен белег на незрелия тератом е степента на патологична диференциация (G).²⁴ Понякога тези тумори са свързани със зрели или нискодиференцирани глиални елементи, които се имплантират в перитонеум, и такива случаи обикновено имат благоприятна прогноза. Пациенти, чиито тумори са непълно отстранен преди лечение, са със значително по-кратка петгодишна преживяемост, отколкото тези, чиито лезии са радикално отстранени (94% срещу 50%).²⁵ В заключение, петгодишната преживяемост на пациентки във всички стадий на чисти незрели тератоми е 70-80%.

Ендодермални синусови тумори

Ендодермалните синусови тумори (ЕСТ) също произхождат от жълтъчния сак. Те са третите по честота злокачествени тумор на зародишни овариални клетки. Ендодермалните синусови тумори се срещат при средна възраст 18 години. Серумните нива

на AFP са особено важни при наблюдение на пациента по време на и след лечение.

Хирургия. Лечението на ЕСТ включва хирургично отстраняване и следоперативна химиотерапия. Повечето болни са в ранен стадий: 71% са в стадий I, 6% – в стадий II, и 23% – в стадий III.

Системна химиотерапия. Ендодермалните синусови тумори се третират при всички пациенти, независимо от стадий, или с адювантна или с лечебна химиотерапия. Преди рутинното използване на комбинирана химиотерапия двегодишната преживяемост беше само около 25%. След въвеждане на режим VAC този процент се подобри до 60-70%, което показва химиочувствителността на по-голямата част от тези тумори. Както и при недисгерминозни тератоми, химиотерапия с cisplatin-съдържащи режими (ВЕР или VBR) е най-ефективна. Не е установен оптимален брой на лечебни цикъла; най-често се провеждат 4-6 цикъла.²⁶

Ембрионален карцином

Ембрионалният овариален карцином е изключително рядък тумор. Различава се от хориокарцинома по липса на синцитиотрофобластни и цитотрофобластни клетки. Ембрионалните карциноми могат да бъдат хормонално активни при някои пациенти, развиващи преждевременен пубертет или нередовно кървене. Възрастта на пациентките варира между 4 и 28 години (средно 14 години). Първични лезии могат да бъдат по-големи от 15 cm и около две трети са ограничени в единия яйчник. Както при чистите ЕСТ, тези лезии често отделят AFP и гонадотропин, важни за проследяване на отговора на последваща терапия и за контрол на болестта. Лечението на ембрионалните карциноми е същото като при ЕСТ, което означава, че се извършва едностранно оофоректомия или салпингоофоректомия, последвана от комбинирана химиотерапия по схема ВЕР.

Овариален хориокарцином

Чистият хориокарцином е изключително рядък тумор.²⁷ По-голямата част от пациентките са по-млади от 20 години. Проследяването на В-НСГ е важно при наблюдение на пациентки по време на и след лечението. Съществуват само няколко съобщения, в които се провежда химиотерапия по схема ЕМА-СО.²⁸ Режим ВЕР е активен при хориокарцином. Прогнозата на тумора е лоша, а по-голяма част от пациентите по време на диагноза са с метастази в паренхимни органи.

Смесени герминативноклетъчни тумори

Смесените герминативноклетъчни злокачествени ОТ съдържат два или повече компонента на описаните по-горе тумори. Най-чест компонент на смесените тумори е дисгерминомът, което се наблюдава при 80% от болните, последван от ЕСТ в 70%, незрял тератом в 53%, хориокарцином в 20%, и ембрионален карцином в 16%. Най-честа комбинация е дисгермином и ЕСТ. Смесените тумори секретират или AFP, или В-НСГ, или и двете, в зависимост от компонентите. Тъй като повечето от тези лезии съдържат слабо диференцирани елементи, смесените герминативноклетъчни злокачествени тумори се лекуват с комбинирана химиотерапия – ВЕР или VBR. В стадий IA и лезии по-малки от 10 cm петгодишната преживяемост е 100%. Тумори, съставени от по-малко от една трета ЕСТ, хориокарцином или незрял тератом, също имат добра прогноза.

Стромални тумори на половата връв

Тези стромални ОТ са около 5-8% от всички злокачествени болести на яйчниците. Обикновено са съставени от различни

елементи, включително и гранулозоклетъчни и тека-клетки, както и *Sertoli-Leydig*-ови клетки, рядко и морфологично недиференцирани клетки.

Гранулозотекални стромални тумори. Тази група включва тумори с гранулозоклетъчни елементи, текоми и фиброми. Гранулозоклетъчните тумори са с нисък малигнен потенциал; текомите и фибромите рядко са злокачествени (фибросаркоми). Гранулозотекомите са естроген-секретиращи и се наблюдават при жени от всички възрасти. Ендометриален карцином възниква във връзка с гранулозоклетъчни тумори при около 5% от болните; 25% са свързани с хиперплазия на ендометриум. Гранулозотекалните тумори са склонни към хеморагии. Секретират инхибин, който е важен маркер за активност на болестта. Често се диагностицират в стадий I, но може да рецидивират след 5 до 30 години от първоначалната диагноза. Метастазират по хематогенен път в бели дробове, черен дроб и мозък. Злокачествените текоми са изключително редки и тяхното стадиране и лечение е както при тумори на гранулозотекалните клетки.

Хирургично лечение. Зависи от възрастта и стадия на болестта. Извършване на едностранна оофоректомия или салпинго-оофоректомия са приложими при стадий IA, при деца или при жени в репродуктивна възраст. В менопауза и постменопауза трябва да се извърши хистеректомия и двустранна салпинго-офоректомия. При пременопаузални пациенти, при които не се отстранява матка, трябва да се извършва кюретаж поради възможност за съпътстващ ендометриален аденокарцином.

Лъчелечение и химиотерапия. Няма доказателства в подкрепа на провеждане на адювантно лъчелечение за гранулозотекални тумори. Адювантната химиотерапия профилактира рецидив на болестта. Въпреки това, метастатични ле-

зии и рецидиви се третират с различни противотуморни комбинации. Няма стандартен ефективен режим при тези пациенти, въпреки че са докладвани пълни ремисии с алкилиращи агенти (*cyclophosphamide* или *melphalan*), както и режим VAC (*vincristine, doxorubicin, cyclophosphamide*) и CAP (*cisplatin, doxorubicin, cyclophosphamide*). Режимът AcFuCy (*actinomycine D, 5-FU* и *cyclophosphamide*) е ефективен при 20% от болните. Използването на хормонални средства, като например прогестини или антиестрогени, също показва ефективност.²⁹

Прогноза. Гранулозоклетъчните тумори имат бавен ход и нисък малигнен потенциал. Десетгодишна преживяемост е наблюдавана при 90% от болните, а двадесетгодишна – в 75%. Наблюдавана ДНК-плоидност на туморите е свързана с добра прогноза. *Holland et al.* съобщават ДНК-анеуплоидия в 13 от 37 пациенти (35%) с първични гранулозотекални тумори. Установено е, че ДНК-плоидията е независим прогностичен фактор.

***Sertoli-Leydig*-ови клетъчни тумори.** Тази група се появява най-често в трето и четвърто десетилетия, и 75% от тях са при жени под 40 години. Те са редки, с честота по-малко от 0.2% от случаите на ОТ. Обикновено са с нисък малигнен потенциал, но се срещат и слабо диференцирани, които протичат по-агресивно. Обикновено секретират андрогени и клиничната вирилизация се наблюдава в 70-85% от пациентите; установява се олигоменорея, аменорея, атрофия на гърди, акне, хирзутизъм, клиторомегалия, промяна на гласа, оредяваща коса. Измерване на плазмени андрогени може да докаже повишен тестостерон и андростендион, с нормално или леко повишено ниво на дехидроепиандростерон сулфат. Тъй като тези тумори рядко са двустранни (под 1%), лечението в репродуктивна възраст е едностранна оофоректомия или салпинго-оофоректомия и оценка на контра-

латерален яйчник. При по-възрастни пациенти се извършва хистеректомия и двустранна салпинго-оофоректомия. Няма достатъчно данни за ефективност на лъчелечение или химиотерапия, но отговор на лечение е наблюдаван при химиотерапия с режим VAC.

Много редки тумори

Има някои редки злокачествени ОТ, които заедно съставляват около 0.1%. Те са дребноклетъчни карциноми, липоидни клетъчни ОТ и първични саркоми.

Дребноклетъчни карциноми. Този рядък тумор се наблюдава при болни на възраст от 2 до 46 години, средно 24 години. Туморите често са двустранни. Две трети от тях са с проява на паранеопластична хиперкалцемия. Туморът представлява половината от всички случаи на хиперкалцемия, свързани с ОТ. Около 50% са извън яйчници по време на диагностициране.³⁰ Лечението е хирургично, последвано от платина-съдържаща химиотерапия или лъчелечение. Контролът на хиперкалцемия може да изисква агресивна хидратация, бримкови диуретици и използването на бифосфонати. Прогнозата е лоша и повечето пациенти умират в рамките на две години от диагнозата, въпреки лечението.

Липоидноклетъчен тумор. Възниква в кората на надбъбречните жлези, които се намират в близост до яйчника. Над 100 случая са съобщени в литературата. При повечето от тях се наблюдава вирилизация, понякога затлъстяване, артериална хипертония и нарушен глюкозен толеранс (от глюкокортикоидна секреция). По-голямата част от липоидноклетъчните тумори са доброкачествени или с ниска степен на малигненост, но около 20% (с първоначален диаметър над 8 cm) развиват метастатични лезии. Метастази обикновено се наблюдават в перитонеална кухина, рядко в далечни органи. Основното лечение е хирургия на

първичната лезия, като няма съобщения за ефективно лъчелечение или химиотерапия.

Саркоми. Злокачествените смесени мезодермални овариални саркоми са редки и само около 100 случая са съобщени в литературата. Повечето от тях са хетерогенни и се наблюдават в 80% при жени в постменопауза. Тези тумори са агресивни и често метастазират в черен дроб и бели дробове, както и в ретроперитонеални лимфни възли. *Doxorubicin, cyclophosphamide, cisplatin, ifosfamide* са медикаментите, включени в терапевтичните схеми.

Метастатични овариални тумори

Около 5-6% от ОТ са метастази от други органи, най-често от женски генитали, гърда, или стомашночревния тракт. Метастази могат да възникнат от разпространение на новообразуване в таз, от хематогенно или лимфно дисеминиране, или чрез имплантиране в перитонеална кухина.

Гинекологични овариални метастази. Неовариалните карциноми на гениталии могат да се разпространяват чрез директно инфилтриране или метастазиране в яйчници. Карциноми на маточни тръби метастазират в яйчниците в 13%, обикновено чрез пряко инфилтриране. При някои болни е трудно да се установи дали туморът произхожда от тръба, или яйчник, когато и двете са включени в обща туморна маса. Карциномът на маточна шийка се разпространява към яйчник само в редки случаи (по-малко от 1%) и повечето от тях са в напреднал клиничен стадий или при хистологичен вариант на аденокарцином. Въпреки че аденокарцином на ендометриум може да се разпространи и имплантира директно върху повърхността на яйчниците в повече от 5% от случаите, по-вероятна е поява на два синхронни първични тумора. В тези случаи обикновено е

налище ендометроиден овариален карцином и аденокарцином на ендометриум.

Негинекологични овариални метастази. Честотата на метастазиране на карцином на гърда в яйчници е различна. В аутопсионен материал от метастатичен карцином на гърдата метастази в яйчници се наблюдават в 24% от случаите и при 80% от болните е двустранно.³¹ Когато яйчниците се отстраняват при авансирал карцином на гърда, в около 20-30% болните се установяват овариални метастази, а в 60% те са двустранни.

Krukenberg-ови метастази. Наблюдават се в 30-40% от метастазирал ОК и са 1-2% от всички злокачествени ОТ, докладвани в клинични проучвания.³² Първичният тумор е най-често в стомах, но по-рядко в дебело черво, гърда или жлъчни пътища, шийка на матка или пикочен мехур. Повечето от тях са двустранни. В някои случаи първичен тумор не се доказва. В други случаи на метастази от стомашно-чревния тракт туморът не е с класически хистологичен вид на *Krukenberg*-ов тумор. Около 1-2% от жените с чревни карциноми развиват овариални метастази по време на болестта.

Метастатични карциноиди. Това се редки тумори, представляват по-малко от 2% от метастатичните овариални лезии.³³ Само около 2% от първичните карциноиди са с метастази в яйчници, а само 40% от тях имат карциноиден синдром по време на откриване на метастатичната болест. Откриването на овариален карциноид трябва да насочи към търсене на първична чревна лезия.

Лимфоми и левкемии. По-малко от 5% от пациентите с болест на *Hodgkin* развиват лимфомен инфилтрат на яйчници. При лимфом на *Burkitt* овариалните метастази са много чести. Неходжкиновите лимфоми метастазират в яйчници по-често от болестта на *Hodgkin*, но овариална инфилтрация при левкемия е необичайно. Понякога яйчниците могат да бъдат единствена-

та проява при неходжкинов лимфом, при което е необходима хирургическа интервенция. Лечението на лимфом или левкемия включва използване на химиотерапия и/или лъчелечение.

ЛИТЕРАТУРА

1. Slayton RE. Management of germ cell and stromal tumors of the ovary. *Semin Oncol* 1984; 11: 299-307
2. Seidman JD, Kurman RJ. 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
3. Abu-Rustum NR, Aghajanian C. Management of malignant germ cell tumors of the ovary. *Semin Oncol* 1998; 25: 235-242
4. Scully RE, Young RH, Clement PB. Tumors of the ovary, maldeveloped gonads, fallopian tube, and broad ligament. Third Series, Fascicle 23. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology; 1998
5. Cramer DW. Epidemiology and biostatistics. In: Berek JS, Hacker NF, editors. Practical gynecologic oncology. 3rd ed. Baltimore, MD: Williams & Wilkins; 2000
6. Fuks Z, Rizel S, Antey SO, Biran S. The multimodal approach to the treatment of stage III ovarian carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1982; 8: 903-908
7. Bremer GL, Land JA, Tiebosch A, Van Der Putten HW. Five different histologic subtypes of germ cell malignancies in an XY female. *Gynecol Oncol* 1993; 50: 247-248
8. Buskirk SJ, Schray MF, Podratz KC, et al. Ovarian dysgerminoma: a retrospective analysis of results of treatment, sites of treatment failure, and radiosensitivity. *Mayo Clin Proc* 1987; 62: 1149-1153
9. Berek JS, Hacker NF. Nonepithelial ovarian and tubal cancers. In: Berek JS, Hacker, editors. Practical gynecologic oncology. 3rd ed. Baltimore, MD: Lippincott, Williams & Wilkins; 2000. p. 523-551
10. Bajorin D, Katz A, Chan E. et al. Comparison of criteria for assigning germ cell tumor patients to "good risk" and "poor risk" studies. *J Clin Oncol* 1988; 6: 786-791
11. Kurman RJ, Norris HJ. Endodermal sinus tumor of the ovary: a clinical and pathological analysis of 71 cases. *Cancer* 1976; 38: 2404-2409

12. Gershenson DM, Morris M, Cangir A, et al. Treatment of malignant germ cell tumors of the ovary with bleomycin, etoposide, and cisplatin. *J Clin Oncol* 1990; 8: 715-719
13. Williams SD, Blessing JA, Moore DH, et al. Cisplatin, vinblastine, and bleomycin in advanced and recurrent ovarian germ cell tumors. *Ann Intern Med* 1989; 111: 22
14. Serov SF, Scully RE, Robin IH. Histological typing of ovarian tumors: international histological classification of tumors, no. 9. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1973
15. Jemal A, Murray T, Samuels A, et al. Cancer Statistics, 2003. *CA Cancer J Clin* 2002; 52: 23-47
16. Gershenson DM. Update on malignant ovarian germ cell tumors. *Cancer* 1993; 71: 1581-1590
17. LaPolla JP, Benda J, Vigliotti AP, Anderson B. Dysgerminoma of the ovary. *Obstet Gynecol* 1987;69:859-64.
18. Berek JS, Hacker NF. Nonepithelial ovarian and tubal cancers. In: Berek JS, Hacker, editors. *Practical gynecologic oncology*. 3rd ed. Baltimore, MD: Lippincott, Williams & Wilkins; 2000. p. 523-551
19. Culine S, Lhomme C, Kattan J, et al. Cisplatin-based chemotherapy in the management of germ cell tumors of the ovary: the Institute Gustave Roussy experience. *Gynecol Oncol* 1997; 64: 160-165
20. Bianchi UA, Sartori E, Favalli G, et al. New trends in treatment of ovarian dysgerminoma. *Gynecol Oncol* 1986; 23: 246-250
21. Kleiman GM, Young RH, Scully RE. Primary neuroectodermal tumors of the ovary. A report of 25 cases. *Am J Surg Pathol* 1993; 17: 764-778
22. Norris HJ, Zirken HJ, Benson WL. Immature (malignant) teratoma of the ovary: a clinical and pathologic study of 58 cases. *Cancer* 1976; 37: 2359-2364
23. Berek JS, Hacker NF. Laparoscopy in the management of patients with ovarian carcinoma. In: DiSaia P, editor. *The treatment of ovarian cancer*. London, UK: WB Saunders; 1983. p. 213-222
24. Curry SL, Smith JP, Gallagher HS. Malignant teratoma of the ovary: prognostic factors and treatment. *Am J Obstet Gynecol* 1978; 131: 845-849
25. Bremer GL, Land JA, Tiebosch A, Van Der Putten HW. Five different histologic subtypes of germ cell malignancies in an XY female. *Gynecol Oncol* 1993; 50: 247-248
26. Gershenson DM, Del Junco G, Copeland LJ, Rutledge FN. Mixed germ cell tumors of the ovary. *Obstet Gynecol* 1984; 64: 200-206
27. Gerbie MV, Brewer JI, Tamimi H. Primary choriocarcinoma of the ovary. *Obstet Gynecol* 1975;46:720-3.
28. Simosek T, Trak B, Tunoc M. et al. Primary pure choriocarcinoma of the ovary in reproductive ages: a case report. *Eur J Gynaecol Oncol* 1998; 19: 284-286
29. Woodruff JD, Novak ER. The Krukenberg tumor. Study of 48 cases from the Emil Novak Ovarian Tumor Registry. *Obstet Gynecol* 1960;15:351 center 9103. *J Clin Oncol* 1993; 11: 2405-2411
30. Barakat RR, Rubin SC, Wong G, et al. Mixed mesodermal tumor of the ovary: analysis of prognostic factors in 31 cases. *Obstet Gynecol* 1992; 80: 660-664
31. Curtin JP, Barakat RR, Hoskins WJ. Ovarian disease in women with breast cancer. *Obstet Gynecol* 1994; 84: 449-452
32. Young RH, Scully RE. Metastatic tumors in the ovary: a problem-oriented approach and review of the recent literature. *Semin Diagn Pathol* 1991; 8: 250-276
33. Robboy SJ, Scully RE, Norris HJ. Carcinoid metastatic to the ovary. A clinicopathologic analysis of 35 cases. *Cancer* 1974; 33: 798-803

РОЛЯ НА ПСИХОЛОГА В ЦЯЛОСТНИЯ ТЕРАПЕВТИЧЕН ПРОЦЕС ПРИ ПАЦИЕНТИ С ОНКОЛОГИЧНИ БОЛЕСТИ

*Екатерина Виткова*¹

*Елена Атанасова*²

¹ Кабинет по медицинска психология, КОЦ – Пловдив, Втора база

² Кабинет по медицинска психология, КОЦ – Пловдив, Първа база

ОБЗОР

Каква е ролята на психолога в болничните заведения, доколко тя е развита и в каква посока би могла да се разглежда, е въпрос, който изглежда актуален от гледна точка на практиката, независимо че от страна на теорията подобни срещи отдавна вече са известни. В световен мащаб над 80% от болничните заведения разполагат с психологически услуги и консултации, включени под различна форма. Разбирането за необходимостта от психолози в онкологичните центрове се проявява още през 70-е години на XX век, когато онколози и персонала на онкологичните болници като цяло се отнасят с осмисляне и респект към участието на психолози в процеса на съхранение на психическото здраве на пациентите, като част от комплексното им лечение. Появата на нов вид специалисти в едно обособено и структурирано лечебно заведение, каквито са онкологичните центрове, винаги поражда въпроси, свързани с тяхната функция, периметър на компетентност, възможности за коопериране и очаквания, които могат да се адресират към присъствието им, дори в случаи, когато ясно се усеща натрупване на работа, която се нуждае „от някой друг квалифициран специалист, за да я извърши“.

Увод

Холистичният подход за лечение на онкологично болни започва да се развива след като различни групи пациенти, които са го изпитали, са заявили необходимост от него, изразявайки мнението си от недостатъчност само на медицинската помощ. Резултати от проведени

след това изследвания показват, че пациентите с онкологични болести действително са подложени на висок психологичен дистрес, провокиращ психично заболяване, и чийто показатели са между 23-47% (*Dero-gatis, 1983; Greer, 1994*). Нагледно се демонстрира, че дистресът може да се намали, а рискът от развитие на тревожни състояния или афективни разстройства да се сведе до

минимум, ако по време на беседа с пациента се анализира от каква именно информация той се нуждае, започвайки от момента на установяване на диагнозата и придружавайки го до всеки един стадий на болестта.

Роля на специалиста психолог в клиничния контекст

Анализирана е връзката между емоционалната подкрепа и приспособяването, опосредствено от способността за справяне с диагнозата (Bloom, 1982). Адекватната емоционална подкрепа оказва благоприятно въздействие както на приспособяването на пациента, така и на преживяемостта му (Ell, et al., 1992). Интервюирани са 294 пациента с онкологични болести, включително с карцином на гърда, белодробен и колоректален карцином, между 3 и 6 месеца от поставяне на диагнозата и отново още 3 месеца след това. Установено е, че емоционалната психологична подкрепа е свързана с намаляване на дистреса при първото интервю и е предикатор за преживяемостта. Направен е отделен статистически анализ, който показва извлечени психологически ползи при жени с карцином на гърда. Прави се извод, че съществува зависимост между видът карцином и стадия, в който е диагностициран, като значими фактори за връзката между психосоциалната подкрепа и здравето. Доказано е също, че пациенти, при които преобладаващи са чувството на тревожност и безпомощност, имат лоша адаптация към болестта. Освен това те са подложени на по-висок риск от развитие на психични болести в сравнение с пациенти, които са способни на позитивна преоценка на своето затруднено положение и в процеса на преодоляване на дистреса демонстрират борбен дух (Greer, 1989). Клиничната полза от прилагани психотерапевтични техники

се свързва с намаляване на оплакванията от болки при пациенти с онкологични болести, справяне с чувството на тревожност и тъга, по-лесно понасяне на химио- и лъчетерапевтични процедури, намаляване на случаи на отказ от лечение и намаляване на консултациите с общопрактикуващи лекари, свързани с въпроси около болестта. Установява се терапевтична ефективност, като устойчива психологична адаптация (Greer, 1992; Fallowfield, 1995).

Работа с пациенти

Изследване на начини за справяне с диагнозата и структуриране на терапевтичния процес. През последните десетилетия се увеличава значително литературата, посветена на справянето със стреса от поставена терминална диагноза. Проведени са емпирични изследвания, които анализират отговора на хората към различни стресори и преодоляване на предизвикателства като хронична болест, животозастрашаваща диагноза и др. Важен аспект от психологичната помощ, като съществена част от терапевтичния процес при пациенти с диагностицирана онкологична болест, е определянето на общото психологично състояние, както и оценка на конфигурациите на личностни черти. Изследват се връзката между стрес и зависимост, между личност и среда, оценени като потенциални заплахи за психичното благополучие. Проследяват се стресогенните фактори и динамиката в семейната среда, изследват се емоционални конфликти и др.

Справянето със стреса е дефинирано като полагане на непрекъснато променящи се когнитивни и поведенчески усилия за управление на специфичните външни и вътрешни потребности, които са оценени като изискващи много или превишаващи ресурсите на личността (Lazarus & Folkman, 1984). По правило процесът на справяне приема

РОЛЯ НА ПСИХОЛОГА В ЦЯЛОСТНИЯ ТЕРАПЕВТИЧЕН ПРОЦЕС

една от двете форми: насочен е към вътрешните емоционални състояния, свързани с вътрешните емоционални конфликти, или към външната ситуация, свързана с проблема, предизвикващ емоционалния отговор. Ролята на психолога на този етап се свежда до проучване на индивидуалния ресурс на пациента по отношение на реакциите за справяне. Най-често използваните инструменти за измерване на реакциите за справяне са многофакторен въпросник за справяне (Multidimensional Coping Inventory) (Tobien *et al.*, 1989), Минесотски многофакторен личностов въпросник, MMPI-2 (Minnesota Multiphasic Personality Inventory-2) и Въпросник за ориентация за справяне с изпитвани проблеми (OSIP) (Coping Orientation to Problems Experienced-COPE) (Carver *et al.*, 1989). След оценка на цялостния личностен потенциал психологът-психотерапевт преценява най-подходящия терапевтичен метод за въздействие чрез структуриране на терапевтичния процес, насочен към преодоляване на депресивни състояния и укрепване на личностния потенциал на пациента. Най-често използвани форми за психологична подкрепа и взаимодействие с пациентите са индивидуално психологично консултиране, фамилни терапевтични сесии и групова психотерапия.

Индивидуални консултации. Индивидуалното психологично консултиране е метод на общуване, а не просто набор от техники. То по-скоро е начин да се придружава пациента, начин за присъствие със и за пациента. То е подход, подпомагащ общуването, който пробужда естествената промяна чрез преработка на психичната травма. Най-общо може да се приеме, че психологичното консултиране е: (i) метод за консултация и терапия, представляващ компилация от методи и инструменти от различни психотерапевтични школи; (ii) стил на слушане и интервюиране; (iii) емпатия и добронаме-

реност към клиента; (iv) метод, основаващ се на вътрешния потенциал на клиента; (v) терапевтичен метод – дескриптивен, структуриран, изчакващ, изслушващ; (vi) клиент-центриран метод. Централни фокуси в хода на психологичното консултиране са оценка на индивидуалните способности на пациента за справяне с травматичната ситуация (диагнозата и болестта), преработка на интрапсихични конфликти и създаване на перспектива за промяна, поддържане чрез стабилизиране на постигнатото и превръщане на положителните резултати в здравословен стил на поведение.

Фамилни терапевтични сесии. В психотерапевтичната работа се включват още и фамилни сесии, в които, освен пациента, участват и членове на семейството. Често пъти по време на тези сесии се наблюдават реакции на тъга. Диагнозата, свързана с онкологична болест, променя понякога цялостното функциониране не само на пациента, но и на неговото семейство, затова членовете на семейството се нуждаят не само от психологическа подкрепа, колкото и самият онкологично болен. В тези случаи е важно да се говори открито за реалистичното планиране на бъдещето. По време на тези сесии може да се идентифицират близки с риск от развитие на патологични психологични реакции на скръб, които се нуждаят от допълнителна психологична подкрепа. В тези случаи се правят допълнителни подкрепящи терапевтични сесии.

Групова психотерапия. Съществуват големи възможности за използване на потенциала на груповата психотерапия за онкологично болни. Този вид терапия е насочена към подобряване на приспособяването на пациентите към диагнозата, като се подкрепя тяхната самооценка (Lieberman, 1988; Yalom & Greaves, 1977). Групата е ориентирана към обмен на информация при не много активно участие на пациента в начал-

ния етап, но която може да се развие в групова подкрепа за обучение за справяне със стрес и подкрепа на личностния потенциал при доброволна активност на пациента. Важно е да бъдат премахнати бариерите и да се създаде чувство на групова принадлежност. Пациентът в повечето случаи след това се съгласява с по-интензивната част на процесите на груповата динамика. В групата се създава възможност за подобряване на емоционалната адаптация чрез стимулиране на открито проявяване на чувства и преживявания и създаване на усещане у пациента, че има контрол над хода на лечението, както и за житейските решения и взаимоотношения.

Работа с персонала

В помощ на екипа. Спецификата при работа с онкологично болни идва от озоваването между живот и смърт, което винаги е особено преживяване. То провокира дълбока, макар и не винаги ясно видима, реакция както у пациента, така и в медицинските екипи, които го обгрижват. Работата на психолога в онкологичния център е да посрещне всички тези преживявания, въпроси и тревоги, на които медицинският персонал не би имал време и възможност да отговори в работата си, свързана с това да подсигури живота на пациента. Другата съществена част от дейността на психолога е да подкрепи самите специалисти в справянето с техния професионален стрес.

Групи за подкрепа на персонала. Установено е, че тази форма на подкрепа на персонала ефективно превентира емоционалното изтощение и синдрома на професионално “прегаряне” сред медицинските специалисти и повишава удовлетвореността от работата (Roberts, 1997).

Професионалното “прегаряне” сред персонала в онкологични центрове се свързва с ниската степен на удовлетвореност от труда, включително и с отноше-

нието с пациенти и отсъствие на правилна комуникация с тях (Ramirez, 1996). Групите за подкрепа на персонала позволяват да се експресират преживяванията, да се обсъдят т.нар. „трудни пациенти” и да се решат проблеми от мултидисциплинарен характер.

Психологични консултации на персонала. Това е форма, в която психологът би могъл да подпомогне отделни членове на персонала в индивидуални психологични консултации, целящи активизиране на цялостния личностен потенциал на специалиста, в допълнение към неговите специфични професионални умения.

Изследване на персонала

Трудът на лекарите-онколози се отличава не само с изключителната социална значимост, но и с редица психологични особености, които поставят определени изисквания пред тях самите. Тук еднакво важно значение имат и високата професионална квалификация, и умението им да контактуват с болните. От способността на лекарите да отговорят на тези изисквания до голяма степен зависи както тяхното успешно реализиране в професията, така и качеството на грижите им за пациентите. Това ги поставя в ситуация на високо ниво на стрес в условията на работната среда. Поради тази причина изследването на синдрома на професионално “прегаряне” с оглед превенция и запазване на ефективността на лекарския труд има висока социална значимост.

Резултати от изследване за синдром на професионално “прегаряне”. Изследвана е част от персонала от медицински специалисти, работещи с онкологично-болни пациенти. Цели на проведеното изследване е да се анализират нивата на професионално “прегаряне” сред медицински специалисти, да се сравнят показателите и да се предложат мерки за справяне с професионалния стрес и подобряване на пси-

РОЛЯ НА ПСИХОЛОГА В ЦЯЛОСТНИЯ ТЕРАПЕВТИЧЕН ПРОЦЕС

Таблица 1. Разпределение на изследваните лица по пол и вид професия.

Пол / Вид професия	Мъже	Жени
Лекар	9	14
Мед. специалист, работещ с онкоболни	-	19

Таблица 2. Измерване на нивата на бърнаут по скали и нива.

Скали / Ниво	Ниско ниво	Умерено ниво	Високо ниво
Емоционално изтощение	11	16	15
Дехуманизация	19	13	10
Работоспособност	5	17	20
Общ бърнаут	12	17	13

Таблица 3. Минимални и максимални резултати, изразени в проценти.

	Емоционално изтощение	Дехуманизация	Работоспособност
Минимум	26.18%	45.24%	11.9%
Максимум	35.7%	23.81%	47.62%

хоемоционалното състояние на персонала. Предмет на изследване е синдрома на професионално “прегаряне” и неговата изразеност върху специалистите. Обектът на изследване обхваща 42 от общо 69 специалисти, работещи с онкоболни пациенти. Тяхното разпределение по пол и професия е показано на Табл. 1.

Резултатите показват, че общият бърнаут (професионално “прегаряне”), разпределен в средни и високи нива (Табл. 2), посочва определен дискомфорт по отношение на психическото състояние на част от персонала, което се изразява в завишаване

на процента на нива на емоционално изтощение, при високи показатели на работоспособност (Табл. 3). Известен брой специалисти показват високи нива по скалата дехуманизация, което налага извод, че те не се чувстват добре на работното си място и имат проблеми в комуникацията с колеги и пациенти. От проведеното изследване и получените резултати част от специалистите показват високи нива на емоционално изтощаване и завишаване на нивата на професионално “прегаряне”. Изразено в процентно отношение, 30.95 % от изследвания персонал показва високи нива на бърнаут

(професионално “прегаряне”), което корелира с високи нива на стрес у изследваните специалисти. Следва да се приеме фактът, че за развитието на това състояние голямо значение има и личностната характеристика на отделния специалист.

Да си психолог в контекста на клиничната практика

Наличието на психолози в клиничен контекст дава възможност отделението „да диша”, т.е. да филтрира негативни преживявания, разочарования, разминаване между очаквания и реалност и справяне със стреса. За пациентите е възможност да говорят за всичко, което преживяват, и то да бъде чуто, посрещнато като нещо, което има основания да съществува, има право да бъде изпитвано и не на последно място – да има смисъл, чието разбиране би могло да подпомогне процеса на справяне в боледуването. Подкрепата на интегрирането на психолозите в работата на клиниките означава оптимизиране на ресурса на специалисти, а като следствие би допринесло мащабно за развитие и подобряване на качеството на лечение на пациентите, както и на работния климат в отделенията.

Неосъзнаването на специфичните умения в областта на психологията се проявява в това, че работата на психолога се възприема с идеята само за любезност и позитивност, целяща моментално сваляне на напрежението у пациента. Често психологическият проблем бива „прехвърлян” на психолозите с идеята за изключване от цялостния терапевтичен процес, а не за включването му в комплексния процес, като съществена част от лечението. Често пъти психологът в клиничната практика на едно онкологично отделение получава неизменно пациентите, с които медицинските специалисти „не знаят какво да правят”, които не знаят как да успокоят. По този

начин психологът е поставен пред две възможности: (1) да задоволи по някакъв начин очакването да направи „чудо”, което понякога се случва, без да е чудо и имайки своето обяснение, залегнало в логиката на болестта или в симптома на пациента, и в отговора на това какво всъщност той търси; (2) да се сблъска с опровергаването на надеждите, които са му възлагали, което би го изправило пред изпитанието да не разбира и пред въпроса как точно да бъде полезен. Откъде се поражда този феномен и как принципите на психологичната професионална помощ могат да бъдат адаптирани към нуждите на онкологичната клиника? В болничните отделения пациентите обикновено остават кратко. От гледна точка на психотерапевтичната и консултативната помощ това е твърде кратко, за да има възможност да се установи терапевтична връзка или да има достатъчно време, за да се стартират процесите, които се случват в една терапия. Психологът обикновено има възможност едва за няколко срещи, като често те приключват внезапно, без да е имало време това да бъде договорено предварително – пациентът е бил изписан, преведен в друга клиника и т.н. Никой не е в състояние да излекува някого с една среща, а понякога не е в състояние да го излекува изобщо. Това е едно от първите истински разочарования, с които младият лекар и младият психолог се срещат. Този факт ги сблъсква с границите на собствените им усилия и представи за себе си, с това да се справят със собствената си безпомощност, но също така постепенно ги учи да бъдат по-спокойни, питащи и търпеливи. Когато си дават сметка, младите лекари разбират, че има моменти, когато не могат да направят нищо и това по парадоксален начин постепенно ги учи да могат да правят „нещо”.

Психотерапевтичното взаимодействие, както и оперативната интервенция например,

РОЛЯ НА ПСИХОЛОГА В ЦЯЛОСТНИЯ ТЕРАПЕВТИЧЕН ПРОЦЕС

изисква определени условия, за да е възможно да се случи или да се проведе с най-малък риск. Срещата с психолога е специфична и за да има терапевтична стойност, са необходими аспекти като начин на случване на срещата, включително място, време, константност, конфиденциалност, лична мотивация на пациента, без които смисълът на подобна интервенция се губи. От тази гледна точка психотерапия до болничното легло понякога е невъзможна, защото липсва конфиденциалност, няма сигурно пространство. Дори такава да бъде осигурено, остава въпросът за личната мотивация на пациента, като в повечето случаи изборът му е ограничен единствено до това да откаже. Съпътстващата психотерапия след дехоспитализация също изисква определена рамка – отделно пространство, конкретен час. Редовното присъствие на пациента е нещо, съвсем различно от срещата в отделението. Такава терапия може да бъде договорена, но често е трудно изпълнима поради отдалечено местожителство или е затруднена мобилността на пациентите. Понякога персоналът очаква от психолога много бързо да свали напрежението, идващо от високата тревожност на пациента; от гледна точка на медицинския персонал такъв специалист би следвало да действа бързо – така както се налага в лекарската професия, а от гледна точка на психотерапевтичната професия подобна дейност е твърде компромисна. Тогава възниква логичният въпрос какво е възможно да се направи на кръстопътя от очакването да се намеси по спешност и от невъзможността една истинска психотерапевтична работа да бъде свършена.

Защо психологичната работа в този формат все пак не е безсмислена? Какво би оправдало нейното случване и възможно ли е изобщо това? Отговорът е кратък: колкото и да е парадоксално, работата на психолога в отделението не е да се намесва в смисъла на лечение. Психотерапевтичната рабо-

та като цяло има твърде малко общо с това да се премахват симптомите, както би било логично да се очаква; точно обратното – тя се фокусира върху това да изследва причините и по възможност да разбира смисъла на симптомите, но не и да ги премахва. Когато бъдат разбрани, когато психичният конфликт, който ги изгражда, намери своето разрешение, симптомите отпадат сами. В този смисъл всеки симптом има основание да бъде където е и в този смисъл функцията на психолога в отделението е да слуша. Понякога това означава просто да има някой, който да е там, за да посрещне тревогата и страданието – нещо, за което медицинският екип няма време, ангажиран с необходимостта да подsigури живота на пациента. Понякога означава нещо повече – възможност да се инвестира в пациента, да се обърне внимание, да се покаже интерес, да се чуе, да се остане с пациента, въпреки съпротивите, да се настоява в опита да се разбере проблемът, което прави възможно да се даде нещо на страдащия човек, да му се каже нещо по отношение на неговия проблем и страдание, нещо, валидно за неговата психична репрезентация на преживяваната болест, нещо, което дава смисъл или обяснение и е валидно за емоционалното му състояние, нещо, което идва от него, но до което той на практика няма достъп, поради което прави симптом. Това е, което психолозите чуват, разбират и преформулират, така че то да изглежда по-разбираемо и с което пациентът да си тръгне – нещо, което да подпомогне неговата личностна организация и да остане в него, така че по-късно той да може отново да си зададе въпроси, свързани с неговите преживявания и евентуално да потърси психологична подкрепа в момент, когато ще има повече ресурс за това.

По този начин може би най-важната функция на психолога в отделението е това той

да бъде там, за да бъде свидетел на страданието – някой, който ще го чуе, признае и преведе на разбираем език за пациента – обясним, понятен и подреден. Страданието има много лица, понякога носи сложни комбинации от употреби, въпроси и конструкции, невидими на пръв поглед. Ако лекарите са там, призвани да го премахнат, то психологът е там, за да го чуе и признае – като значимо, истинско и наистина тежко. Да го „преведе“ на другите така, че те да могат да разберат този, който вероятно в момент на криза и болест не е в състояние да разбере сам себе си и има нужда да бъде подпомогнат и да направи онази връзка, която ни помага да опишем това, което се случва с другия, с нещо, което е познато на самите нас. В същото време, освен да чува, психологът е призван да говори на пациента – *за* тялото и *на* тялото, но по един различен начин, който да подпомогне онова разбиране, което се е „провалило“ и е „позволило“ да се случи болестта. Защото понякога, когато по определени причини няма ресурс за повече, тялото „мисли само“ (McDougall, 1989).

Заклучение

В световен мащаб най-успешните онкологични клиники включват разнообразие от психосоциални и поведенчески методи за оказване на помощ на пациенти с онкологични болести, каквито предлага психонкологията. Тъй като работят като многопрофилни организации, тези клиники имат предимството, че в тях пациентите се изследват, оценяват и им се предлага най-подходящото лечение.

Развитието на психоонкологията като специализирана консултативна и терапевтична част от лечението на пациенти с онкологични болести все повече се утвърждава чрез следните основни психологични измервания: (1) проследяване на психологическите реакции на пациентите и техните семейства на всеки стадий от болестта; (2) проследява-

не на стреса, който обгрижващият персонал преживява; (3) проследяване на психологическите, социалните и поведенческите фактори, които допринасят за поява на онкологична болест и справяне с нея. Посочените изследвания, които се провеждат и анализират, обхващат следните параметри: (i) социодемографски променливи, личностни фактори, стил на справяне, вярвания и реакции на приспособяване към предишни житейски трудности; (ii) променливи, свързани със стадий на болестта, възможности за рехабилитация, поведение, провокирано от болестта, и изградена връзка с членове на екип от медицински специалисти; (iii) получена социална подкрепа от членове на семейството, приятели, колеги, от общността и социокултурно влияние; (iv) допълнителни стресори, свързани с болестта, които натоварват психиката на пациента. Благодарение на постигнатите полезни резултати от проведени подобни изследвания във водещи световни специализирани клиники по онкология убедително се доказва необходимост от специализирани екипи от психолози, които да работят с онкологични пациенти.

Днес у нас е необходимо да се съсредоточат усилия за изграждане на работещи центрове в рамките на всяко специализирано онкологично заведение, в които да се провеждат психологични и психосоциални консултации. Ефективността от тези центрове се свързва с превенция и намаляване на честотата на психични болести, които се отключват при голяма част от онкологично болни пациенти. От друга страна, се увеличава и броят на тези от тях, които, благодарение на оказана психологична помощ, като част от цялостния терапевтичен процес, показват висока преживяемост при запазено качество на живот. Отчитането на този ефект в бъдеще ще налага все по-убедително необходимостта от подобни специалисти в рамките на специализираните онкологични заведения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Baarraclough JE. Psycho-oncology and the role of the psychiatrist in cancer patient care. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice* 1997; 1: 189-195
2. Butow PN, Kazemi JN, Beeney LJ, et al. When the diagnosis is cancer. *Cancer* 1996; 77: 2630-2637
3. Calman K, Hine D. A policy framework for commissioning cancer services. A report by the Expert Advisory Group on Cancer to the Chief Medical Officers of England and Wales. London: Department of Health and Welsh Office. 1995
4. Cantwell BM, Ramirez AJ. Doctor-patient communication: a study of junior house officers. *Medical Education* 1997; 31: 17-21
5. Costa E, Mogos I, Toma T. Efficacy and safety of mianserin in the treatment of depression in women with cancer. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1985; 72: 85-92
6. Cunningam AJ, Edmonds CVI, Jenkins G, et al. A randomised comparison of two forms of a brief, group, psychoeducational programme for cancer patients: weekly sessions versus a 'weekly intensive'. *International Journal of Psychiatry in Medicine* 1995; 25: 171-187
7. DieTrill M, Holand J. A model curriculum training in psycho-oncology. *Psycho-Oncology* 1995; 4: 169-182

////////////////////////////////////

**ПСИХОЛОГИЧНА И ПСИХОПАТОЛОГИЧНА
ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПАЦИЕНТИ С ОВАРИАЛЕН
КАРЦИНОМ**

////////////////////////////////////

Елена Атанасова¹

Екатерина Виткова²

¹ Кабинет по медицинска психология, КОЦ – Пловдив, Първа база

² Кабинет по медицинска психология, КОЦ – Пловдив, Втора база

ПСИХОЛОГИЧНА И ПСИХОПАТОЛОГИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПАЦИЕНТИ С ОВАРИАЛЕН КАРЦИНОМ

Елена Атанасова¹

Екатерина Виткова²

¹ Кабинет по медицинска психология, КОЦ – Пловдив, Първа база

² Кабинет по медицинска психология, КОЦ – Пловдив, Втора база

ОБЗОР

Познаването на закономерностите и специфичните особености на психичните нарушения при пациенти с онкологични гинекологични болести дава възможност за формирането на ефективна рехабилитация на тази група болни. Това, от своя страна, повлиява на хода на основното лечение и повишава параметрите на качество на живот. Индивидуалните личностни особености определят отговора на соматогенното и психогенно влияние, свързано с онкологичната болест, способствайки както за успешната адаптация, така и за дезадаптацията с формиране на психични разстройства. Проблемът за оцеляване, преодоляване или справяне с трудни обстоятелства, запазвайки основните ценности в живота, се превръща в един от централните проблеми в психологията на личността.

Начинът, по който се съобщава диагнозата, влияе както на по-нататъшния живот на пациента, така и на връзката, която се изгражда между него и лекуващия го лекар. Недооценяването на важността на вътрешния мир на пациента, на личностните му особености, отношението му към болестта и лечението не позволява на следващ етап да се използват психологическите ресурси на личността за приспособяване към болестта и преодоляване на нейните последствия. Липсата на психологическа помощ води до дълбоки личностови деформации през отделните етапи на лечение, което, от своя страна, снижава качеството на живот и опорочава добрия и пълен ефект от провежданото лечение.

Увод

Високото ниво на нарушения на психическото здраве при онкологично болни пациенти провокира много изследователи да разглеждат различни аспекти на тази тема и да обосновават акту-

алността на провежданите изследвания. Историческият опит на световната медицина и естествознание свидетелства за взаимна обусловеност между соматичната и психическа сфера, доколкото тази връзка е многообразна, нелинейна и за нейното раз-

критие е необходима интеграция на научни знания в областта на невронауките, социалните дисциплини и практическото здравеопазване. С всяка изминала година нараства броят на научните работи, потвърждаващи непосредствено участие на психическата сфера в развитието на соматичните болести и негативното влияние на стреса върху здравето на човека, демонстрирайки необходимост от разработване на комплексни мероприятия за укрепване на психическото здраве на населението.

Днес във фокуса на внимание на медицинската психология се намират свързаните със стрес психологични разстройства, негативно отразяващи се не само на психичното здраве, но и на качеството на живот като цяло. В тази връзка на основа на проведени изследвания са разработени редица програми за превенция на свързаните със стрес психични разстройства.^{21, 24, 29, 35, 36, 40, 43, 71} Повишената възприемчивост за развитие на психични разстройства при хора, намиращи се в неблагоприятни условия, може да бъде обяснена с фактори, като чувство за несигурност, незащитеност, безнадеждност, бързи социални промени, риск от насилие и не на последно място влошаващи се параметри на физическото здраве. Един от неблагоприятните фактори, влияещ на психическото здраве, се явява тежкото соматично заболяване.

Редица автори изследват механизмите на формиране на психични разстройства при соматични заболявания.^{4, 23} Някои от тях смятат, че за разбиране на патогенезата на невротичните разстройства при тежки соматични разстройства е необходимо да бъдат проведени изследвания, отговарящи на следните въпроси: (1) каква е ролята на соматогенната болест за развитие и стабилизация на невротични симптомокомплекси (съществува ли пряка или опосредствена причинно-значима взаимосвързка);

(2) психогенната болест възникнала ли е в резултат на соматично разстройство или съществуващото такова в преморбида се е обострило в резултат на болестта; (3) каква е личностната реакция на болния към соматичната му болест.

Интересът към психосоматичното направление в медицината през последните две десетилетия е закономерен – нарастването на темпа на живота, свързан с глобализация на обществото, води до нарастване на психоемоционалното напрежение, играещо основна роля на стресов фактор в развитието на соматични болести.^{25, 26, 28, 33, 88, 90} В съвременната медицина разделят психосоматика се представя от клинични, психологични, епидемиологични и лабораторни изследвания, които хвърлят светлина върху ролята на стреса в етиопатогенезата на соматичните болести, връзката на патохарактерологичните и поведенческите особености с чувствителността или устойчивостта към определени соматични болести, зависимостта на реакцията към болестта в зависимост от личностния профил, влиянието на някои методи за лечение (хирургия, химиотерапия, лъчелечение и др.) върху психическото състояние.

Формирането на психични нарушения при соматични болести много изследователи свързват със своеобразната реакция на личността към болестта – *вътрешна картина на болестта*.^{17, 19, 27, 38} Понятието е въведено от А. Р. Лурия и може да бъде сведено към две противоположни позиции при възприемане на болестта – хипернозоология (висока субективна значимост при преживяване на телесно неблагополучие) и хипонозоология (ниска значимост на съответстващите преживявания).²² Според някои автори вътрешната картина на болестта може да усложни протичането, да възпрепятства успешността на лечебните мероприятия и да затормози хода на реха-

билитационния процес, ставайки източник за инвалидизация на пациента.²⁷ Поради тази причина съвременните тенденции при създаване на комплексни лечебни програми отчитат индивидуално-психологическите особености на пациентите с онкологични болести.

През последните години много изследователи разглеждат взаимовръзката между психическото здраве и онкологичните процеси в рамките на психосоматичното направление в медицината. Актуалността на проблема за психичните разстройства при онкологично болни, както и въпросите, касаещи подобряване качеството на живот на пациенти с тежки соматични болести, обуславят поява на направление в медицинските науки – психоонкология. В нейния фокус са емоционалните реакции на пациентите и на техните близки във всички стадии на болестта (психосоциален фактор), както и с психологичните, поведенческите и социалните фактори, които могат да влияят на заболяемостта и смъртността от онкологична болест (психобиологичен фактор). Проблемите, с които се занимават психоонкологията и онкопсихиатрията, са⁶⁸: (1) преморбидни особености на пациентите с онкологична патология и търсене на специфичните черти на „раковата личност“; (2) влияние на стресови ситуации за възникване и развитие на онкологична патология; (3) структура на психичните нарушения на пациенти с онкологична патология през различни стадии на болестта, етапи на лечение и при различна туморна локализация; (4) влияние на психичните нарушения върху качеството на живот и социалното функциониране на пациенти с онкологични болести; (5) търсене на ефективни и патогенетично обосновани методи на лечение на психични нарушения при онкологично болните.

Съобщаване на диагноза

Един от най-важните деонтологични проблеми, широко обсъждан в медицинската литература, се явява проблема за съобщаване на онкологично болния пациент на новината за неговата диагноза.¹ Съобщаването на диагнозата е труден и стресиращ опит както за пациента, така и за лекуващия лекар. Често хората, които го правят, се идентифицират с негативните аспекти на информацията, която съобщават.⁴⁹ Начинът, по който се съобщава диагнозата, влияе както на по-нататъшния живот на пациента, така и на връзката, която се изгражда между него и лекуващия го лекар. Повечето пациенти очакват да получат пълната информация, поднесена с емпатия, топлота, внимание и яснота.⁴⁵ Няколко изследвания показват, че начинът, по който е съобщена диагнозата, влияе на удовлетвореността от получените медицински грижи и на по-нататъшното психологическо приспособяване към нея.⁶⁰ Както пациентите с по-високо образователно равнище, така и жените очакват повече подробности за своята болест.⁸⁵ Сред изискванията, които пациентите поставят при съобщаване на онкологична диагноза, водещи фактори са емпатия, информираност и компетентност на лекаря. Всички те снижават реактивната тревожност на онкологично болните (Фиг. 1).

Резултати от множество проведени изследвания показват, че пациентите се нуждаят от повече информация, отколкото получават от своите лекари, и че незадовляването на тази потребност е огромно. Пациентите са по-добра информираност имат по-стабилно емоционално, социално и физическо състояние, понасят по-леко лечението, имат по-добри клинични резултати от изследвания, по-високо качество на живот и са по-удовлетворени от грижите, които получават. За разлика от по-възрастните, по-младите пациенти желаят да

Изисквания на пациентите, когато им съобщават лоши новини от професионалисти от здравната сфера



- да разбират информацията, която е важна за тях, когато им се съобщават разстройващи новини
- носителят на информацията да проявява загриженост при съобщаването ѝ, а не да се държи хладно, професионално и дистанцирано
- предпочитат лекари, които са уверени, проявяват емпатия и разбиране, но същевременно отделят достатъчно време за обсъждане на зададените от пациентите въпроси
- отдават значение на нагласата и знанията на носителя на информацията, оценяват яснотата и конфиденциалността на отправеното им послание

Фигура 1. Изисквания на пациентите при съобщаване на онкологична диагноза.

се включват повече във вземане на решения за лечението и техните потребности от информация са по-големи.¹

Реакции на пациента при поставяне на диагноза и по време на лечение

Пациентите изпитват силни емоции при поставяне на онкологичната диагноза. Дори когато симптомите са били дълго време на лице, поставената диагноза винаги е неочаквана за пациента, защото никой никога не е подготвен да му съобщят, че има рак.² Установено е, че при поставяне на диагнозата 54% от пациентите са в шок, 46% решават, че ще се борят, 40% я приемат, 24%

са тъжни, а 15% не се притесняват.⁷⁷ Поставената диагноза първоначално предизвиква шок, възможно е пациентите да „блокират“ емоционално, да не могат да възприемат получената информация вследствие на сериозния стрес. Някои от тях дори отричат диагнозата, смятат че е допусната грешка. Те се чувстват шокирани, обезверени, ужасени, изплашени, силно тревожни, виновни, тъжни, депресирани, гневни. Изпитваната вина е свързана с размисли за пренебрегване на проявените симптоми, търсене на причини за болестта в модела на поведение, начина на живот, както и страха за поява на болест при децата. Вината се смесва с гняв към собствената личност, понякога към близките, лекарите, при които перио-

дично са правили изследвания. „Пазаренето” е част от емоционалните преживявания на онкологичните пациенти: те започват да правят договори със себе си, с лекуващите лекари. Депресивната реакция е свързана с усещане за безпомощност, безперспективност. Малко са пациентите, достигащи до приемане на болестта.

Тези емоционални състояния са описани теоретично от *Елизабет Кюблер-Рос* като модел на скръбта, публикуван в излязлата от печат през 1969 г. книга „За смъртта и умирането”^{74, 72} Рос описва пет фази на скръбта: (1) отричане – временна защита на личността; естествен път, за да се понесе и издържи емоционалната травма; помага тя да се преживее и е естествен механизъм за защита; отричането е съзнателен или несъзнателен отказ да се приемат факти, информация от реалността, която е свързана с травмиращата ситуация; изпитвани емоции са страх и гняв; реакцията е състояние на шок, объркване и вцепенение; (2) гняв – представлява съпротивление; когато пациентът преминава през тази фаза, за него е трудно да се полагат грижи; проявява раздразнение, нетърпимост, упреци към персонала и лекарите, защото в него бушуват емоции като гняв и завист, възмущение; зад гнева е скрита собствената болка; гневът може да се разпростре над приятели, лекари, семейство, собствена личност и други, които полагат грижи, включително и върху Бога; обикновено това не е целенасочен процес, пациентът няма за цел умишлено да наранява хората около себе си; (3) пазарене – пациентът е склонен да приема различни условия с цел да облекчи, намали или да се освободи от собственото си страдание; често чувството за вина е част от процеса на пазарене; пациентът психически се връща в миналото като преговаря, за да не бъде наранен; (4) депресия – пациентът може да стане мълчалив, да отказва да се среща с

хора и да прекарва повечето време като плаче и скърби; този процес му позволява да се откъсне от хората и вещите, които обича; (5) приемане – пациентът разбира, че не е възможно да се държи сякаш миналото е недокоснато, то завинаги е претърпяло промяна, към която е необходимо да се приспособи; приемането показва наличие на емоционално разграничение и обективност спрямо емоционалната травма. Безспорно моделът предлага полезна рамка за разбиране как пациентите се приспособяват към онкологична и други сериозни диагнози⁴⁶ и затова не трябва да се възприема като ригиден, а като динамичен.¹

Онкологичната болест може да бъде идентифицирана като криза от личността. В тази връзка теорията на *Й. Кълбърг* за хората в криза помага за по-добро разбиране на механизмите, които стоят зад избора и приложението на конкретна стратегия за преодоляването ѝ.⁵⁴ Всяка криза се развива в четири фази, които описват как личността реагира и се справя с драматични събития в своя живот с цел след тях да продължи да функционира относително „нормално”. Първите две фази се разглеждат като отделни половици на острата фаза. През всяка фаза е възможно да се прилага различен защитен механизъм за справяне със ситуацията в момента. Описанието на фазите включва: (1) фаза на шок – продължава от няколко секунди до няколко дни; онкологичната диагноза се възприема като катастрофа от пациента и неговите близки; наблюдава се дистанциране от реалността, липса на адаптация към случилото се, възможни прояви на агресия, истерични прояви или връщане назад в развитието; в някои случаи пациентът външно изглежда спокоен, но вътрешно е силно объркан; възможно е някои думи или събития да се подтиснат или забравят; трудно се възприема информация, екзистенциалната криза не се осъзнава с цел да се предпази ума

от психотична реакция; фазата съответства на първи стадий на отричане и изолация, разгледан в модела на *Кюблер-Рос*⁷⁴; (2) фаза на реакция – продължава между 4 и 6 седмици; срещани реакции са чувство на тъга, отчаяние, усещане за вина, за изоставяне, злоупотреба с вещества, хаос, неспособност да се открие смисъл в живота, прояви на агресия и психосоматични заболявания; (3) фаза на адаптация (преработка) – продължава между половин и две години; включва връщане към дейности, които са се извършвали преди травмиращото събитие, отдалечава се усещането за вина; личността е започнала процес на приемане на диагнозата; през тази фаза пациентът често е вкъщи, в болнични; важно е той да бъде подкрепян от своето семейство и/или социалното обкръжение от приятели, за да продължи с адаптацията; това е период, през който пациентът преосмисля начина си на живот, взаимоотношенията с близките и познатите си преди болестта; (4) фаза на преориентиране – обхваща остатъка от живота; някои интереси са заменени от други; наранената самооценка се възстановява, кризата се превръща в част от житейския път на личността; пациентът изпитва напрежение при всеки контролен преглед, което се основава от страха да не се върне болестта; заедно с преживявания ужас протича и процес на преработка на опита и адаптация; чувството на облекчение е налице след приключване на контролните изследвания, които потвърждават липсата на рак. Фазата на шока и фазата на преработка са най-спешните фази от кризата, които изискват непосредствена намеса и подкрепа от страна на професионалисти от здравната сфера.

Пациентите се страхуват както от самата диагноза, така и от предстоящото лечение – как ще го преживеят и понесат. Друг голям страх, който те и членовете на семействата им преживяват, е страхът от болката и страданието. Всеки от тях е нормално

да изпита някои от изброените емоции и да ги преодолее по различен, индивидуален начин.¹ Страхове, свързани със смъртта, са⁵⁰: (i) от физическа болест – изпитване на болка, гадене, безпомощност и др.; (ii) психологически страхове – несправяне със стреса, получаване на нервен срив и др.; (iii) свързани с умирането – екзистенциални и религиозни страхове; (iv) пациентът да не е товар за членовете на семейството си или е неспособен да осигури прехраната им, особено ако само той работи. Основните психосоциални страхове на пациентите са свързани със страх от рецидив, физически симптоми, като умора, проблеми със съня или изпитване на болка, затруднения във възприемането на собственото тяло, сексуални дисфункции, тревожност, свързана с лечението, натрапливи мисли за болестта или постоянна тревожност, проблеми в комуникацията с партньора, усещане за уязвимост, както и екзистенциални въпроси, свързани със собствената смърт.

Друга алтернативна рамка на различните фази и състояния, през които преминава пациента, са т. нар. *сезони на оцеляване*.⁸¹ Те са полезни за разбиране на преживения опит от поставена онкологична диагноза, като описват стадия, в който болестта не се възприема като заплаха. Налице са три фази на преодоляване на поставената онкологична диагноза: (1) остро оцеляване – продължава до приключване на лечението или приблизително една година след първоначалното поставяне на диагнозата; пациентите полагат усилия за излекуване от болестта; проведени са редица изследвания на психосоциалните проблеми, с които се сблъскват в тази фаза^{46, 59, 79, 80, 94}, и по-голяма част са насочени към стратегии за справяне при приспособяване към диагнозата⁹⁴; фазата се характеризира с преживяване на загуба или на заплаха от загуба на енергия и физическа сила в бъдеще⁵⁹; пациентите са

фрустрирани или смятат, че са товар за семействата си или обгрижващите ги^{46, 86}, изпълняват пасивна роля в провежданото от тях лечение, което е възможно да задълбочи усещането им за загуба на контрол или безпомощност⁷⁵; възможно е да се притеснява кой ще поеме и изпълнява неговите задължения, да преживее загуба на важни роли в живота си и да се чувства отчужден от „здравите хора“⁸⁶; (2) продължаващо оцеляване – обхваща времето от момента, в който лечението приключи, обикновено една година след поставената диагноза до около четири години след това, и е период с най-голяма вероятност от рецидив⁸¹; през това време пациентът е необходимо да преодолее страничните физически и психологически последствия от рака и неговото лечение, които обикновено взаимодействат с ежедневното функциониране и с обичайните дейности, извършвани у дома и на работното място; могат да се изразяват във физически проблеми, сексуални дисфункции или в невъзможност да се изпълняват определени дейности в резултат на хирургия; след приключване на лечението е възможно да се изпитва хронична умора⁹¹; (3) дългосрочно оцеляване – може да се възприема като позитивен опит в живота, който засилва отдаваната му ценност, като силно травматичен или като неуспех⁴⁶; оцеляването е термин, който свободно се използва в част от научната литература за рака; обхваща периода от време след проведено лечение до четири-пет години от поставената диагноза, след който вероятността от рецидив на болестта е относително по-малка.

Особености на личността при онкологично болни

Хипотезата за наличие на корелация между личностните особености и развитието на рак привлича вниманието на много изследователи. Получените данни са про-

тиворечиви и не дават еднозначен отговор за подобна връзка. Предлаганата интегративна концепция от *В. В. Плотников, А. А. Северьянова, Д. В. Плотников* (2008) утвърждава взаимовръзка между индивидуално-психологическите особености и риска от възникване на психосоматична патология.³⁰ По мнение на авторите акцентуацията на характера се намира в тясна връзка с биологическите параметри на организма и формира акцентуирания психобиологичен тип, съставляващ рисковата група при възникване на психосоматична патология. *К. Саймонтон и С. Саймонтон* (1979) свързват възникването на онкологичната болест с неспособност за справяне със стресова ситуация, усещане за безпомощност и отказ от решение на проблемите.

А. Льошан (1994) свързва възникването на рака с неспособността да се изразява гнева, с чувството за непълноценност, безпомощност и безнадеждност.⁷⁶ Изследвания на *Т. В. Жилева* (2008) за определяне на акцентуацията на личността на онкологични пациенти чрез използване на личностен въпросник на Шмишек-Леонгард потвърждават високи показатели по скалата тревожност и емотивност и ниски показатели по скалите за възбудимост, демонстративност и екзалтираност, съпоставено с популация на здрави лица.¹⁶ От друга страна, редица изследвания не потвърждават ролята на личността като един от факторите при формиране на онкологичния процес.^{92, 66} Обаче изследователите са единодушни, че съществува връзка между личностните особености и характера на развиващите се психогенни разстройства при онкологично болни. При ситонните личности се наблюдава проявление на астенодепресивни и астенохипохондрични реакции, които не достигат до значителна степен на изразеност. Така наречените шизоидни пациенти са склонни към образуване на свръхценни идеи, аути-

зъм, самоизолация, суицидни тенденции и психогенните реакции се отличават с устойчивост. Възбудимите личности са склонни към дисфорични реакции. При истеричния тип пациенти могат да се открият деперсонализационно-дереализационни разстройства. При тревожно-мнителните лица възникват тежки психогенни реакции с тревожно-депресивна и obsесивно-фобическа симптоматика, трудна за терапевтическо вмешателство.¹²

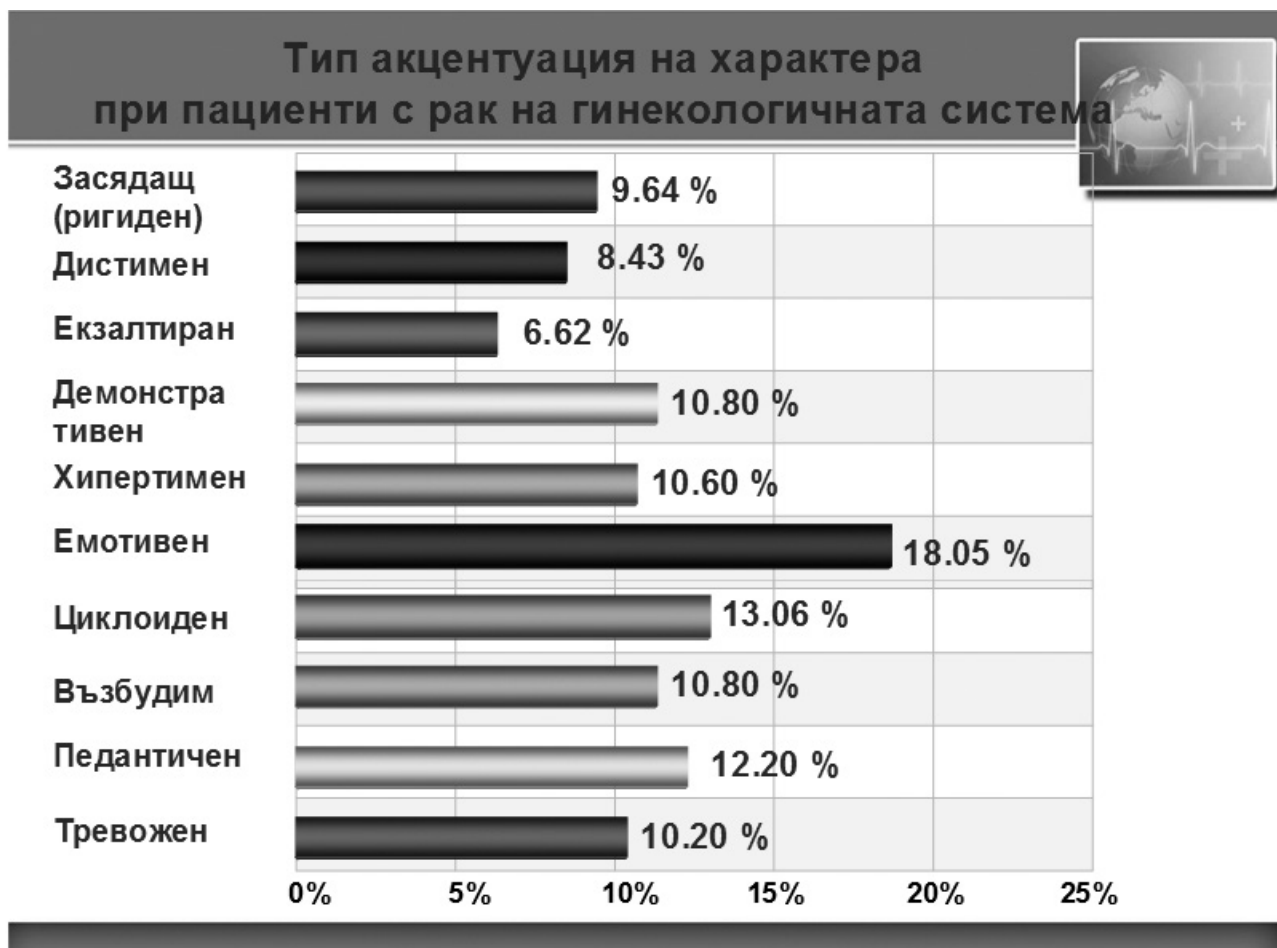
Особености на личността при пациенти с гинекологичен карцином

При изследване на профила на личността акцентуация се констатира при по-голям процент от онкологично болните пациенти. Едни от най-ясно изразените личностни черти, способстващи за формиране на психически нарушения, се явяват емотивност, хипертимност и циклотимност.¹⁸ Личностният профил на пациенти с гинекологичен карцином се характеризира с високи показатели по скалата на емотивност – 18.5%. Характерно за тях е предпочитано общуване в тесен кръг; рядко влизат в конфликти (пасивна роля), носят обидите в себе си, състрадателни са, с изострено чувство за дълг, изпълнителни, радват се на чуждите успехи, демонстрират прекалена чувствителност и съзливост. Чести промени на настроението – общителни в период на повишено настроение (хипертимна акцентуация) и затворени в периоди на подтиснатост (дистимна акцентуация) – са присъщи за циклотимния тип акцентуация на личността, която при пациенти с гинекологичен карцином се среща при 13.06%. Хипертимността не е много характерна за усреднения личностен профил – проявява се при 10.6%. За този тип пациенти е по-присъща педантичност – 12.2%. Възбудимост, тревожност и демонстративност не са често срещани ак-

центуации на личността – съотв. 10.4%, 10.2% и 10.8%. Що се касае до ригидния, дистимен и екзалтиран тип, тяхната разпространеност е най-малка – съотв. 9.64%, 8.43% и 6.62%. Средните стойности за типа на акцентуираност на пациенти с гинекологични карциноми при използване на въпросника на *Леонгард* са представени на *Фиг. 2*.

Много изследвания са посветени на взаимната обусловеност между стрес и развитие на онкологичен процес.^{10, 63, 73, 57, 82} При изучаване на психогенеза на злокачествените новообразувания се установява, че 58.4% от пациентите намират връзка между психогенните фактори и последващото развитие на онкологичната болест. Най-уязвими психогенно се оказват пациентите с карцином на гърда и овариален карцином (ОК), при които психогенните причини се явяват основни за развитие на болестта – съотв. 67.4 % и 71%.¹⁰ Установено е, че 60.42% от пациенти с ОК, карцином на тяло и шийка на матка са били подложени на продължителен стрес в течение на половин до пет години преди манифестация на болестта и изказват предположение за възможната им връзка. Различни стресови фактори, като смърт на близки, развод, семейни конфликти, смяна на местоживееене, загуба на работа, водят до формиране на тревожност, до неосъзнато усещане за безпомощност и безизходност. Фактически това резултира в загуба на смисъл и цел в живота. Тази концепция показва взаимовръзка между соматична и психическа сфери.

Допълнително няколко изследвания показват способността на стреса да действа като предиктор на психични разстройства при онкологични пациенти.^{8, 67} Индивидуалните личностни особености определят отговора на соматогенното и психогенно влияние, свързано с онкологичната болест, способствайки както за успешната адаптация, така и за дезадаптация с формиране на психически разстройства.



Фигура 2. Акцентуация на характера при пациенти с гинекологичен карцином.

Специфика на психичните процеси при пациенти с онкологични болести

Недостатъчната информираност на пациента за неговата болест значително повишава нивото на тревожност, свързвайки отрицателните емоции с неопределеността на ситуацията. От друга страна, степента на информираност не може да бъде абсолютен критерий за осъзнаване на болестта. Липсата на знания за собствената болест, когато няма условие за тяхното получаване, не представлява нарушаване в осъзнаването ѝ. За нарушения в осъзнаването може да се говори единствено в случай на дисоциация между обективно възможни и налични

знания на пациента. Подобна дисоциация е условна и съдържа известна доза допускания.³⁷ Нарушението в осъзнаването на болестта може да има няколко нива (Фиг. 3): (1) нарушение на динамическата и операционната страна на мисловния процес; най-добре е проучено на фона на изразена токсична енцефалопатия, когато нарушаването на осъзнаване на болестта влиза в структурата на синдрома на помрачено съзнание; подобни разстройства се срещат при онкологично болни само в терминални случаи; (2) фрагментираност в осъзнаване на ситуацията (болестта); зависи от преморбидните особености на личността; друго ниво на нарушения е формирането на защитни механизми, преструктуриращи постъпващата



Фигура 3. Специфика на психичните процеси при пациенти с онкологични болести.

информация и изменящи нейното значение и смисъл; това ниво съставлява особеността на осъзнаване на болестта; обемът от конкретни знания за характера на болестта, точността и съответствието им на обективната картина зависи от нивото и характера на образование на пациента, медицинските му познания, продължителността на болестта и индивидуалния опит от собственото страдание и общуването с други пациенти; паралелно с това в поведението и изказването на пациентите стоят нежелание да признаят съществуващото положение и стремеж да се опрости сложността на ситуацията; често говорят, че много добре знаят, че имат рак и не им остава много живот, но въпреки това искат да им се съоб-

щи „истината“; паралелно с това изграждат нереалистични планове за бъдещето, съмняват се в обективността на изследванията, изискват възможности за допълнителни консултации; от друга страна, поведението на болните, които говорят, че са убедени в положителния изход на болестта, не винаги съответства на изказванията им – те са напрегнати, тревожни, подозрително се отнасят към изследванията; такова поведение не зависи от нивото на образование, дори и от наличието на специални познания в областта на онкологията; при оценка на състоянието си болните постоянно се колебаят между отчаяние и надежда – надеждата бързо избухва и също така бързо угасва; дори и дълбоко отчаяние не ги лишава от надежда

ПСИХОЛОГИЧНА И ПСИХОПАТОЛОГИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА

Таблица 1. Причини за нарушения в психоемоционалната сфера при онкологични пациенти.

Характеристика на нарушенията	Причини за възникване
I. Психогенни	
А. Ятрогенни	Остър или хроничен емоционален стрес, свързан с неблагоприятна информация, получена от медицински персонал за характера на болестта, неблагоприятната прогноза, невъзможността от радикално лечение
Б. Ситуационни	Остър или хроничен емоционален стрес, свързан с жизнени преживявания на пациента (хоспитализиране в онкологично здравно заведение, неизбежност на хирургия, прогресивно влошаване на общото здравословно състояние, независимо от лечение, и т.н.)
II. Соматогенни	
А. Общи туморни	Болка, карциномна интоксикация, кахексия и др.
Б. Паранеопластични	Дегенеративни и други паранеопластични изменения на централна нервна система
Г. Органически неспецифични	Съдови и други хронични болести на мозъка
III. Смесени	
А. С преобладаване на психогенни фактори Б. С преобладаване на соматогенни фактори	Различни съчетания на посочените по-горе причини

за благополучен изход; хипохондричността, фиксираността към състоянието се съчетават със склонност да не се свързва очевидната патологическа симптоматика с онкологичните причини – прави се „пресяване” на информацията, хиперпреувеличаване; независимо че виждат изхода от сходни състояния при други пациенти, във всеки живее надеждата за „особеност” на неговия случай; специфична особеност се явява и това, че анагнозията не сменя напълно тревожността и депресивните преживявания – реалността никога не изчезва, а минава на втори план, т.е. преработва се; степента на изразеност на осъзнаване и индивидуалните му варианти съществено се определят от преморбидните особености на личността; най-висок диапазон при изменение на оценката за здравето се отбелязва при пациенти

с истероидна и психастеническа преморбидност, като в по-голяма степен изразеността е при истероидната; (3) нарушение в сруктурирането на неопределените стимули – форма на семантико-перцептивна защита на личността; отбелязва се собствено изразение на оценката на обективните симптоми във вид на „пресеяна” информация и повишаване на нейната неопределеност; независимо че болните искат да знаят „цялата истина”, отношението им към постъпващата информация съществено се променя, особено по отношение на негативната; това се проявява в различни форми – от разсъждения за това, че тяхната диагноза е трудно да се установи и че има грешки, до съмнения за компетентността на лекаря, предлагащ им конкретни методи за лечение; пациентите с охота колекционират разкази за лекарски

Таблица 2. Характеристика на психогенните реакции при онкологично болни.

Синдром	Основни признаци
Често срещани	
1. Тревожно-депресивен	Тревога, стигаща до страх, усещане за безнадеждност
2. Тревожно-хипохондричен	Тревога, страх, фиксация върху собствени усещания, канцерофобия
3. Дисфоричен	Тъжно, ядосано, мрачно настроение, конфликтност, раздразнителност, изблици на гняв
По-рядко срещани	
4. Астенодепресивен	Слабост, понижено настроение, неувереност в собствените сили
5. Обсесивно-фобичен	Страх, натрапчиви идеи за смъртта
6. Апатичен	Вялост, безучастност към собствената съдба, липса на интерес към лечение
7. Деперсонализационно-дереализационен	Загуба на усещане за реалност, удовлетворение от храна, сън и т. н.
8. Астенохипохондричен	Подтиснатост, усещане за обреченост, фиксиране основно върху здравето
9. Параноиден	Подозрителност, бдителност, налудни трактовки на ситуацията
10. Еуфоричен	Повишено настроение, неоправдан спрямо ситуацията оптимизъм

грешки, случаи на неправилна диагноза, с лекота приемат уверения, че техният случай е сложен и че симптомите на болестта им са недостатъчно очевидни; положителната информация се възприема като убедителна, а източника на негативна – като недостатъчно компетентен.

Подобно увеличение на неопределеността на болестта не е случайно, а отразява една от основните закономерности на възприятието. Нарушението структурата на неопределените стимули се явява своеобразен механизъм на психическа защита. Перцептивната защита, като нарушение на възприятието, е описана в научната литература. В този случай е налице перцептивна защита като нарушение в осмислянето на заплашващите стимули. Този тип защита по правилно би трябвало да се нарича семантико-перцептивна. Тя повишава степента на неопределеност на тревожните и заплашващите стимули, превръщайки ги в

„неразбираеми“ и „неясни“. Особеността на семантико-перцептивна защита се състои в това, че тя не толкова снижава негативната оценка на заплашващите стимули, а по-скоро променя качеството ѝ. Семантико-перцептивна защита е защита от „съдържанието“, от „смисъла“.

Психични разстройства при пациенти с онкологична патология

Онкологичните болести водят не само до органични нарушения (в допълнение към чисто физическото страдание), но прибавят сериозна негативна психологическа тежест на пациентите, които се намират в сериозна и продължителна стресова ситуация. Психичните разстройства при онкологично болни са по-чести в сравнение с останалата част от населението, което потвърждава уместност от психологическа и психиатрична помощ за тази категория

ПСИХОЛОГИЧНА И ПСИХОПАТОЛОГИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА

Таблица 3. Структура на психичните разстройства при пациенти с онкогинекологични болести.

Невротични, свързани със стрес и соматофорни разстройства		56.25%
F43.22	Смесени тревожно-депресивни реакции с разстройства в адаптацията	27.07%
F43.21	Протрахирана депресивна реакция	10.42%
F48.0	Неврастения (синдром на умора)	10.42%
F41.2	Смесено тревожно-депресивно разстройство	4.17%
F43.8	Други реакции на тежък стрес	4.17%
Разстройства на настроението (афективни разстройства)		6.25%
F34.1	Дистимия	6.25%
Органични, включително симптоматични психични разстройства		4.17%
F06.6	Органична емоционална лабилност (астенно разстройство)	4.17%

пациенти.^{6, 23, 31, 34, 38, 39, 64, 95} Разстройствата са с различен регистър и степен на изразяване. От една страна, диагнозата на болестта, традиционно считаща се за неизлечима, е достатъчен фактор за възникване на психични разстройства, а от друга страна, онкологичната патология се явява като една от най-тежките в соматичен план с оглед на комплексната проява на психическа и физическа астения.^{6, 42, 68, 64, 61, 48} Много изследвания потвърждават и негативното влияние върху психическите функции на химиотерапията и лъчелечението.⁹⁶

Основа на психопатологията при онкологични пациенти са граничните психични разстройства. При формирането им не малка роля играе и личният фактор, определящ индивидуалната реакция към стресови влияния. Честотата на възникване на гранични психически разстройства варира от 26% до 92%.^{11, 14, 23, 41, 70, 83} Класификацията на невропсихичните нарушения среща значителни трудности, свързани с диференциална диагностика на своеобразната симптоматика, с необходимост от отчет на тези преживявания, които могат да възникнат на различни етапи – диагностичен, поликлиничен, първо постъпване

в стационар, предоперационен, следоперационен, период на изписване от стационар и последващи стадии от развитие на онкологичната болест. Сложен е и анализът на визираните нарушения във всеки конкретен случай от гледна точка на тяхната етиопатогенеза.

Съществуват различни класификации на психическите разстройства при онкологични пациенти. Натрупаният опит позволява измененията в невропсихичната сфера условно да се разделят на три групи (Табл. 1): (i) чисто психогенни, (ii) преимуществено соматогенни и (iii) смесени психогенно – соматогенни (при пациенти с прогресиране на формите на злокачествени новообразувания).

При отсъствие на мозъчни метастази психическите нарушения при пациенти с напреднал стадий на болестта се определят като смесени – с едновременно проявление на психогенни и соматогенни фактори, въпреки че тежестта на всеки от тях може да бъде различна. Определянето на “водещо звено” в произхода на даден синдром е от фундаментално значение, тъй като позволява по-целенасочена корекция на психоемоционалните разстройства. Смесените

психогенно-соматогенни нарушения според спецификата на симптомите достигат до нивото на психоза.¹³ Според В. Н. Герасименко и съавт. (1988) сред психичните разстройства могат да бъдат идентифицирани следните основни психопатологични синдроми: тревожно-депресивен, тревожно-хипохондричен, астенодепресивен, астенохипохондричен, обесивно-фобичен, дисфорически, апатичен, параноиден, деперсонализационно-дереализационен, еуфоричен (Табл. 2).

Психични разстройства при пациенти с онкогинекологична патология

Гранични психически разстройства се наблюдават при 66.67% от пациентите с онкогинекологична диагноза. При 33.33% са регистрирани дозонологични разстройства с изразени атипични симптоми, които не могат да бъдат съотнесени към нито една нозологична група. Най-голям дял заемат невротични разстройства, свързани със стрес и соматофорни (56.25%), а от тях при 27.07% се регистрира смесено тревожно-депресивно реакция с разстройства в адаптацията (F43.22), при 10.42% – протрахирана депресивна реакция (F43.21). Неврастения-синдромът на умора (F48.0) се констатира при 10.42%; с относително по-малък процент (по 4.17%) са случаите на смесени тревожно-депресивно разстройства (F41.2) и други реакции на тежък стрес (F43.8). Разстройствата на настроението (афективни разстройства) са втора по тежест група гранични психични разстройства при пациенти с онкогинекологична диагноза, а 6.25% покриват критериите на за дистимия (F34.1). Третата група гранични психични разстройства са органичните, включително симптоматични психични разстройства. С органична емоционална лабилност – астенно разстройство (F06.6) са общо 4.17% от пациентите (Табл. 3).

Структурно-динамични особености при формиране на гранични психични разстройства след оваректомия и хистеректомия

“Специфичната интимна” локализация и характера на радикалните оперативни вмешательства при ОК оказват значително влияние на психичния статус на тази категория пациенти. Значимост за тях имат не само тежестта на онкологичния процес и изхода от болестта, но и такива аспекти като козметични, сексуални, полово-ролеви и редица други.

Познаването на закономерностите и специфичните особености на психичните нарушения при пациенти след овариетомия и хистеректомия дава възможност за адекватна терапия на проявените вследствие на хирургията гранични психични разстройства и формирането на ефективна рехабилитация на тази група. Това, от своя страна, повлиява хода на основното лечение и повишава параметрите на качество на живот на онкогинекологичните пациенти.

Изследванията сочат, че при гранични психични разстройства след радикална операция на матка и яйчници се отбелязва закономерна етапност при възникване на психопатологични разстройства и те се проявяват в три клинични варианта: невротичен, неврозоподобен и психоендокринен.¹¹ Невротичният вариант на граничните психични разстройства се регистрира най-често при 58.3% от жените след оваректомия и хистеректомия. Честотата при неврозоподобен вариант е 34.4%, а при психоендокринен – 7.3%. Всеки от клиничните варианти има специфични структурно-динамични особености във вида на етапност при формиране на психопатологични феномени.

Динамиката на невротичния вариант протича в няколко етапа: на първо място се наблюдават невротични реакции във връзка с онкологичната болест и оперативното вмешателство, явяващи се психична травма от фобиен или депресивен характер; непосредствено след хирургия на фона на обективно стабилизиране на соматичното състояние пациентите проявяват ясно изразени признаци на тревога. Източник за преживяванията на оперираните са обективно значимите психотравми: на фона на понижено настроение, песимистична представа за бъдещето и притеснение за собствената съдба се отбелязва проява на емоционална лабилност и повишена уморямост; пациентите се фиксират в своите вегетативни усещания и насочват вниманието на лекарите и близките си върху тези симптоми. На фона на болковия синдром и вегетативните проявления пациентите демонстрират редуцирани невротични реакции. Продължителността на този етап е от три до четири месеца след операция.

Като втори етап се определя възникването на някои психопатологични симптомокомплекси – астеничен, депресивен, хипохондричен. При онкогинекологично болните се отбелязва и истеричен синдром. Тази особеност на клиничната картина може да се тълкува двустранно: от една страна, възникването на истерична симптоматика може да се обясни с установения в преморбида (при 17.7% от болните, претърпели овариектомия и хистеректомия) истеричен тип акцентуация на характера, а от друга страна, с възникналите истерични симптоми, като резултат от тежестта на основната болест и оперативното вмешателство.

Характерната особеност на вегетативно-съдовите пароксизми, изразяващи се в зачестяване на т.нар. „вълни”, първоначално пациентите приемат като усложняване на онкологичната болест. Впоследствие на пре-

ден план се проявяват психопатологичните синдроми, открояващи се от вегетативно-съдовото проявление на състоянието. Астеничният синдром се характеризира с прояви на емоционална лабилност, възникваща при най-малко раздразнение. Отбелязва се повишено изтощение, лесна уморямост, ограниченост при изпълнение на физически дейности, дори при работа в дома. Повишената раздразнителност в определени периоди преминава в изблици на гняв, последван от съзливост. Често при астеничен синдром се отбелязват нарушения на съня; проявяват се като нарушения на заспиването, по думите на пациентите в резултат на „тревожни мисли”, свързани с последствията от оперативното вмешателство. При много пациенти сънят е повърхностен или с чести пробуждания. С не по-малка честота се регистрира и депресивен синдром, чиято клинична картина се отличава с определена вариабилност – от леки форми на депресивна реакция до тежко изразена депресия при някои пациенти. Сnižеният фон на настроението се съчетава с тревога и вълнения. Отбелязва се преосмисляне на житейски събития и ценности, както и опити те да бъдат свързани с възникване на онкологичната болест. Част от пациентите с депресивна симптоматика формират статус на „непълноценна личност” – бъдещето им изглежда безперспективно, мислите основно са насочени към отрицателните последствия от хирургията и самата онкологична болест. Завишената честота на депресивен синдром, особено при пациенти след овариектомия и хистеректомия, се свързва с психологическото значение на отстранената матка.

Хипохондричният симптомокомплекс се характеризира с многобройни оплаквания от редица „болкови” и „неприятни” усещания в различни части на тялото, повишена загриженост и безпокойство за собственото здраве. Обикновено комплексът се

регистрира тогава, когато лекарите нееднократно отричат прогресиране на онкологичния процес и изразеността на свързания с операцията болков синдром. При хипохондричен синдром се отбелязва ярко несъответствие между оплакванията на пациента и тежестта на следоперационното състояние. Повишеното внимание към усещания от страна на вътрешни органи, особено в областта на малкия таз, впоследствие могат да преминат в патологична фиксация. При дълбока тревожност, свързана с представа за прогресиране на онкологичната болест, пациентките повторно започват да се обръщат към лекари с различни специалности. Необходимо е да се отбележи, че хипохондричният синдром, проявяващ се на втори етап от невротичния клиничен вариант на граничните психични разстройства след онкогинекологична операция, носи непсихотичен характер и може да се разглежда като негов тревожно-хипохондричен вариант. Другият му вариант – истеро-хипохондричен – се среща по-рядко.

Отбелязаните след оваректомия и хистеректомия истерични симптоми се свързват с определени преморбидни особености на личността, като егоцентризъм и потребност от постоянно внимание от страна на другите към собствената личност. В клиничната картина се отбелязва съчетание на раздразнителност с чувство на отчаяние и желание да се предизвика съчувствие сред околните. При „необръщане на достатъчно внимание”, според техните представи, болните са склонни към конфликт с лекари и медицински персонал, с роднини и близки. Пациентите стават прекалено обидчиви и взискателни към близките си, считайки, че те не искат да разберат тежестта на болестта им и изпитваните страдания. Истерическите симптоми се проявяват както под форма на хипохондрични изказвания и поведение, така и във функционален тремор на горни

крайници, нарушена координация на движението, колебания при ходене и др. При някои пациенти три-четири години след извършената оваректомия и хистеректомия на фона на задълбочени психопатологични симптоми се отбелязва формиране на невротично развитие на личността. В заключение, при невротичен вариант на формиране на гранични психични разстройства при пациенти след оваректомия и хистеректомия се отбелязва следната етапност: от фобически и депресивни невротични реакции, през неврози (астеничен, депресивен, хипохондричен и истеричен синдроми) към невротично развитие на личността (депресивен, обсессивно-фобичен или истеричен тип).

В динамиката на неврозоподобния вариант на гранични психични разстройства, установен при 34.4% от пациентите след оваректомия и хистеректомия, се наблюдават следните особености: няколко седмици след хирургия се отбелязва проява на ясно изразен астеничен симптомокомплекс, в структурата на който преобладава панастения; повишена уморяемост се появява дори при незначителни физически и умствени натоварвания. Раздразнителността, често проявяваща се като реакция на влошаващо се общо самочувствие, се съпровожда с плачливост и малодушие. В следствие се отбелязва присъединяване към астеничния симптомокомплекс на депресивни и хипохондрични симптоми. При преобладаване на астенодепресивен синдром в клиничната картина на психичните разстройства се отбелязва проявление на раздразнителност, плачливост и лесна умора на фона на понижено настроение, изразяващо се в песимистични изгледи за бъдещето, вялост и пасивност. Докато при клинични проявления на невротичен вариант на гранични разстройства депресията има тревожен характер, то при неврозоподобен се характеризира с тъга. При това много от ситуациите, считащи се по-рано за

безобидни, придобиват заплашващи размери. В състояние на емоционално напрежение обикновено възникват вегетативни кризи. При доминиране на астенохипохондричен симптомокомплекс пациентите проявяват фиксираност върху здравословното си състояние. Те се оплакват от болка и неприятни усещания в различни части на тялото, като болката често има мигриращ характер. За разлика от хипохондричните проявления в рамките на невротичен вариант, при неврозоподобния се отбелязва астенически вариант на хипохондрия. Обикновено пациентите задават въпроси на лекарите, свързани с характера на болестта, нейното протичане и причините, които могат да доведат до усложнението и прогресирането ѝ. По-късно въз основа на физическа астения нарастват опасенията за невъзможност за излекуване и се засилва фиксираността върху соматичното състояние.

Вторият етап на неврозоподобен вариант при онкогинекологични пациенти преминава през посткастрационен синдром. Вагоинсуларните пароксизми имат стереотипен характер. В клиничната картина се отбелязва поява на устойчиви парестезия и сенестопатия. Този етап се характеризира с постоянна и ясно изразена афективна напрегнатост, прояви на главоболие и виене на свят, съчетани с вегетативно-съдови пароксизми. На трети етап при някои от пациентите може да се формира патологично развитие на личността от хипохондричен тип. Хипохондричното развитие на личността се характеризира със значителна загуба на работоспособност, стеничност по отношение на предявяване на оплакванията и неприятни усещания в различни части на тялото, които по мнение на онколозите са необосновани и не се потвърждават от проведени изследвания. Болните са изискващи, категорични, настояват за провеждане на повторни изследвания или за промяна на тактиката на

лечение. Характерни за тях са афективните разстройства във вида на дисфорични епизоди с липса на критическо отношение към поведението им в периода на дисфория.

В преморбида на пациенти от неврозоподобен вариант акцентуацията е по-малка в сравнение с невротичен вариант и се среща при 24.2%. Преобладаващи са сензитивният, епилептоидният и циклоидният тип акцентуация на характера. В заключение може да се обобщи, че при неврозоподобен вариант на гранични психични разстройства се наблюдава следната етапност: от постоперационен астеничен синдром с депресивни и хипохондрични проявления до образуване на клинични неврозоподобни клинични симптомокомплекси (астеничен, астенодепресивен, хипохондричен, фобичен) и формиране в редки случаи на патологично развитие на личността (от хипохондричен тип).

Психоендокринният вариант на гранични психични разстройства, проявяващ се при 7.3% след оваректомия и хистеректомия, се характеризира със следната динамика: първият етап съвпада с начални прояви на невротичен и неврозоподобен вариант; характеризира се с доминиране на астенична симптоматика и/или синдром на адинамична субдепресия. Отличителна черта на втория етап (посткастрационен синдром) е смесване на вагоинсуларни и симпатико-адреналинови пароксизми, с последващо разпространение на симпатико-адреналиновите. От психопатологичните синдроми преобладава хипостеничният симптомокомплекс. През трета година след операцията се отбелязва формиране на трети етап с преобладаване на психопатологични синдроми, като апатичен и експлозивен. В клиничната картина се наблюдава снижаване на паметта, концентрацията и устойчивостта на вниманието, бързо изтощаване, разсеянност, сантименталност, малодушие и по-

вишена ранимост. В по далечен план може да възникне психопатизация на личността. В заключение, динамиката на възникване на гранични психични разстройства при психоендокринен вариант се характеризира с проява в началния етап на хипостеничен синдром или със синдром на адинамична субдепресия, преминаващи по-късно към т.нар. посткастрационен синдром с психопатоподобни симптомокомплекси и формиране на ендокринен психосиндром.

Изследване на качество на живот на пациенти с онкологична патология

Концепцията за качество на живот (КнЖ) на пациента се появява в Index medicus през 1977 г. и сега се използва широко в медицината в редица страни.⁹³ В Европа под КнЖ се разбира неразделната интеграция от физическо, психическо, емоционално и социално функциониране на дадено лице.⁴⁴ Американски изследователи определят качеството на живот както физическо, емоционално, социално, финансово и духовно благосъстояние.⁵² Изследванията на параметрите на КнЖ са прост и надежден метод за изучаване на човешкото здраве на базата на субективното възприемане и дава интегрално-цифрова характеристика на неговото физическо, психологическо и социално функциониране. Днес има повече от 10 000 публикации за оценка на КнЖ в различни раздели на медицината. Този метод е широко използван за оценка на здравен статус на пациенти в кардиология, онкология, хематология, ревматология, нефрология, гастроентерология, хирургия, пулмология, ендокринология, неврология, както и трансплантация на тъкани и органи. Решаваща роля изигра КнЖ в онкологията – приблизително половината от всички проучвания след 1980 г., свързани с лечението на пациенти с рак.⁵⁵

Определяне на КнЖ в многоцентрови рандомизирани проучвания е един от най-важните критерии за оценка на ефективността на лечение в онкологията. Оценка на КнЖ е важен критерий за определяне на ефективността на лечението и има прогностично значение. Доказано е, че КнЖ може да бъде използван като прогностичен фактор за клинични резултати. Например то предвижда оцеляване⁵³, отговор на лечение, гадене и повръщане.⁸⁴ Психичните разстройства допринасят за усложняване и влошаване състоянието на онкологичните пациенти и за намаляване на КнЖ, което се потвърждава от редица изследвания.^{9, 5, 7, 10, 15, 47} Качеството на живот се променя през различните периоди от живота, зависейки от възрастта и натрупания житейски опит. Установено е по-високо качество на живот при хора в по-напреднала възраст в сравнение с по-млади.^{62, 87} Качеството на живот е комплексно понятие – настъпили промени в една област оказват влияние на възприемане на други области; именно поради тази причина трудностите във физическото здраве оказват влияние на социалното или психичното благополучие.

Многокомпонентният модел за КнЖ на пациенти с рак включва физическо, психическо, социално и духовно благополучие (Фиг. 4). Физическото благополучие се изразява в контрол или облекчение на симптоми и увеличаване на самостоятелно функциониране. Проблемите на жените с карцином на репродуктивни органи, свързани с физическото им благополучие, се изразяват в преждевременно предизвикана менопауза поради операция, проблеми със заспиването и съня, лимфедем, изпитване на болка, затруднения при изпълнение на физически упражнения и ежедневни спортни дейности, натрупване на излишни килограми.⁵⁸ Психическото благополучие е стремеж да се поддържа усещане за контрол, въпреки по-



Фигура 4. Адаптиран модел на качество на живот.

ставената диагноза (емоционален дистрес, промяна в житейските приоритети, страх от неизвестно бъдеще), и с позитивни промени в живота на пациента. Най-често срещани страхове са страх от рецидив на болестта, от изпитване на болка, от смърт, от нанесени вреди от адювантно лечение и финансови разходи. Социалното благополучие е свързано с усилията, които се полагат за преодоляване последствията от рака, оказани върху личността, върху изпълняваните от нея социални роли и взаимоотношения с други хора. Социалните въпроси се отнасят до заеманата работна позиция и проявата на скрита дискриминация или подценяване при възможности за кариерно развитие

(ръководният персонал счита, че те не биха могли да се справят с възложената работа). Пациентите споделят за затруднения при съхраняване на конфиденциалност на медицинската информация и липса на ресурси и подкрепа при връщане на работа.⁵¹ С увеличаване на изминалото време след проведено лечение са налице и постоянно растящи проблеми в сексуалността. Физиологичните проблеми отчасти имат и психологически аспекти. Жените се чувстват отблъснати, тъй като смятат, че техните партньори няма да имат желание и смелост да подновят сексуален живот; от друга страна, самите те се избягват интимност след операция поради страх от болка и намалено сексуал-

но желание. Именно поради тази причина са налице и проблеми с възприемането на собственото тяло и личност. За много жени проблем за преодоляване е стресът и това-рът, който носи ракът в техните семейства, разговорите за диагнозата, които провеждат с децата си, и опасенията дали ще могат да продължат да изпълняват родителските си задължения успешно, както досега. Духовното благополучие е способност да се поддържа надежда и да се извлича смисъл от онкологичния опит, който се характеризира с висока степен на неяснота. Основни проблеми при жените са свързани с преразглеждане на духовната, философската и религиозната им гледна точка за живота, в пренареждане на житейските приоритети и в приемане на собствената им смъртност.

Онкологичният опит е възможно да оказва и позитивно психологическо и социално влияние върху пациента⁴⁶: по-голяма част от жените споделят, че не обръщат същото внимание на ежедневните житейски ситуации, както преди заболяване; станали са по уверени, радват се на миговете, които изживяват, а материалната сфера не е приоритет.

Методи за оценка качеството на живот. Най-често срещани въпросници, използвани за оценка на КнЖ са американският въпросник FACT-G и европейският EORTC QLQ-C30. Въпросникът EORTC QLQ-C30 се използва в многоцентрови рандомизирани проучвания в Европа, Канада и няколко протоколи в САЩ. Разработен е от Европейската организация за изследване и лечение на рака.⁴⁴ Той е инструмент, защитен с авторски права, преведен и заверен на 81 езика и се използва в повече от 3 000 проучвания по целия свят. В момента QLQ-C30 v.3.0 е най-новата версия и трябва да се използва за всички нови проучвания. Тя се допълва от модули за специфични заболявания, например овариален карцином (QLQ-OV28), карцином на ма-

точна шийка (QLQ-CX24), карцином на ендометриум (QLQ-EN24), карцином на гърда (QLQ-BR23), костни метастази (QLQ-BM22), белодробен карцином (QLQ-LC13), тумори на мозъка (QLQ-BN20), възрастни пациенти с карцином (QLQ-ELD14) и др. Разработени са и удовлетвореност-грижа мярка (EORTC-IN-PATSAT32) и въпросник за палиативни грижи (QLQ-C15-PAL), които също като QLQ-C30 са общи въпросници.

При ОК проблемът за КнЖ е малко изследван. През 2013 г. е проведено фаза III рандомизирано проучване при пациенти с напреднал ОК, сравняващо първична операция (debulking) срещу неoadювантна химиотерапия.⁶⁵ Други мултицентрови рандомизирани проучвания показват прогностична стойност на КнЖ, за да се оцени ефективност на противотуморна терапия, толерантност на пациента към лечение и оцеляване.^{53,56,69,78,89} Установено е, че онкологични пациенти, които първоначално имат по-високо КнЖ, имат по-добри резултати; този модел е по-изразен при напреднал стадий на болестта. Има също доказателства, че КнЖ на онкологично болни преди лечение корелира с отделни странични ефекти на комбинирана терапия и с възможности за коригирането им.⁸⁴ Определянето на КнЖ е надежден, информативен и икономичен метод за оценка на здравословното състояние на пациента както на групово, така и на индивидуално ниво. В изследване на ракови болести оценката на КнЖ е важен критерий за ефективност на лечението и има прогностично значение. Оценката на КнЖ може да помогне на лекаря да подходи индивидуално според симптомите и да получи важна информация за прогнозата на болестта. Данните за КнЖ могат да бъдат основа за разработване на рехабилитационни програми за онкологични пациенти. Оценката на КнЖ в клинични изпитвания подобрява качеството на самото изследване. Основни-

ят принцип на лекарството “за лечение на пациента, а не на болестта” може да се приложи въз основа на проведени изследвания за КнЖ.

Терапия и рехабилитация на пациенти с онкогинекологични болести и гранични психични разстройства

Клъстерът на терапията и рехабилитацията на граничните психични разстройства при жени с рак на гинекологичната система, се състои от три основни сектора – медикобиологичен, психофармакотерапевтичен и социален.^{3, 20} Медикобиологичният сектор включва: ранна диагностика на проявените психопатологични разстройства в доболничния етап; определяне на профила на личността и нивото на психично здраве по време на пребиваване в стационара; определяне на динамиката на психопатологичните прояви в след болничен период в продължение на половин до една година. Акцентът се поставя върху образователни програми чрез провеждане на психопрофилактични беседи, основна цел на които е правилно, разбираемо обяснение на болестта, начините за лечение, въздействието на болестта върху психиката, последствията от хирургично вмешателство върху психичното и физиологично състояние на пациента, начините за тяхното преодоляване и възможности за корекции. Психофармакотерапевтичният сектор се състои от индивидуални терапевтични програми за пациенти с различно ниво на психично здраве. Според състоянието се използват образователни програми, психокорекция, психотерапия, психофармакотерапия. Психотерапевтичната програма за всяка жена се планира, вземайки се предвид индивидуалните особености, характерът и тежестта на усложне-

ния и функционални нарушения. Включва работа с личността на пациента, укрепване на стресоустойчивостта, преосмисляне на концепции и др. Взависимост от локализацията на онкологичната болест, стадия, етапа на провежданото лечение и личностния профил на пациента се използват методи за релаксация, визуализация, техники от когнитивно-поведенческа, рационално-емоционална, позитивна терапия и др. Специално значение се отдава и на семейната терапия. Добри резултати се констатират при групи за взаимопомощ. Използването на психофармакотерапия е с оглед овладяване на симптомите на проявени гранични психични разстройства и последствията върху психичното здраве, настъпили в резултат на проведени оваректомия и хистеректомия. Социалният сектор се базира на организирана система за рехабилитация, включваща работа с пациента в стационар и след дехоспитализация с цел укрепване на психическото и физическо здраве и възстановяване на трудоспособността. Програмите са насочени към ресоциализацията на пациента и информиране за възможностите за социална подкрепа.

Практически препоръки за психотерапевтична работа след оваректомия и хистеректомия. Преди операция се провеждат на психопрофилактични беседи с цел снижаване на тревожността от неизвестност и неопределеност, както и предоставяне на информация за възможни последствия от оперативното вмешателство, начините за тяхното преодоляване и корекции. След операционния период (в първите 36 часа) се провежда ранна възстановителна физиотерапия и комплекс от лечебна гимнастика. В етапа на болнична рехабилитация се провежда психотерапия, насочена към преодоляване на реални последствия от оваректомия и хистеректомия с възникналите от това соматовегетативни

и психични нарушения. След изписване от стационар се съставя индивидуална програма за медицинска рехабилитация с цел профилактика на усложненията и последствията от операцията, като се отчита срок за тяхното възможно проявление в течение на първите три месеца – повишена честота на психоемоционални разстройства, нарушения на физическата активност, честотата на екстрагенитални болести. Целесъобразен е прием на седативни препарати, провеждане на лечебна физкултура за укрепване на мускулатурата на коремната стена и тазовото дъно, консултации с психотерапевт, кардиолог и при необходимост – с други специалисти. В последващите три до шест месеца се отбелязва честотата на нервновегетативни нарушения и се препоръчва продължаването на седативната терапия, както и продължаване на провежданата психотерапия.

Заклучение

Онколоичната патология на женската репродуктивна система е сериозен психогенен и соматогенен фактор, предизвикващ възникването на гранични психични разстройства. Развитието на психични разстройства при жени с гинекологичен карцином се определя от сложни конституционно-биологични, индивидуално-личностни и социалнопсихологически фактори. Психичните разстройства имат полиморфен характер. Началото на болестта съвпада с поява на астенични, тревожни и невротични разстройства. При получаване на информация за поставената диагноза и в следоперативния период всички жени развиват психични разстройства, основно изразяващи се в четири основни синдрома: тревожно-депресивен, астенодепресивен, астенохипохондричен и обесивно-фобичен. Степента на изразеност на един или друг синдром претърпява различни промени в хода на болестта, като често преминава

от един в друг. Неблагоприятни фактори в динамиката на психопатологията се явяват преморбидните тревожни и истерични черти на пациента, детородната възраст, брачните отношения, невъзможността за последваща пластика, значителен физически дефект, липса на корективна терапия на психическите нарушения. Психотерапевтичните програми, подбрани в съответствие с индивидуалните психологически характеристики на пациентите, се явяват ефективно средство при лечение на гранични психични разстройства при пациенти с онкогинекологична патология.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ганева З. Още нещо за рака на гърдата. *Елестра*, С, 2013
2. Серван-Шрайбер, Д. Антирак. Нов начин на живот, Изток-Запад, С, 2011
3. Абрамова Г.С. Психология в медицина: Учеб. пособие, Г.С. Абрамова, Ю.А. Юдчиц. М.: ЛПА *Кафедра-М*, 1998; стр. 272
4. Александровский Ю.А. Пограничные психические расстройства. М: Медицина, 2000, стр. 496
5. Асеев А.В. Качество жизни женщин, больных раком молочной железы и меланомой кожи: автореф. дис. докт. мед. наук, Спб., 1998, стр. 32
6. Бажин Е.Ф., Гнездилов А.В., Психогенные реакции у онкологических больных, Методические рекомендации, 1983, стр. 33
7. Бехер О.А. Нервно-психические расстройства у женщин, страдающих раком молочной железы: дис. канд. мед. наук, Томск, 2007, стр.152
8. Бехер О.А. Нервно-психические расстройства у женщин, страдающих раком молочной железы: дис. канд. мед. наук, Томск, 2007
9. Блинов Н.Н., Комков И.П., Чулкова В.А., Комплексное лечение – путь к улучшению качества жизни онкологических больных. *Вопросы онкологии* 1997; 1: 67-71
10. Бухтояров О.В., Архангельский А.Е. Психогенный кофактор канцерогенеза. Возможности применения гипнотерапии, Спб, Алетейа, 2008, стр. 264

11. Васянова В.В. Особенности психических нарушений у онкологических больных после гинекологических, урологических и проктологических операций. Автореф. дис. канд. мед. наук, Челябинск, 1996, стр. 15
12. Герасименко В.Н., Артюшенко Ю.В., Амирсланов А.Т. и др. Реабилитация онкологических больных. М.: Медицина, 1988, стр. 272
13. Гершанович М.Л., Пайкин М.Д. Симптоматическое лечение при злокачественных новообразованиях, 2-е изд., М.: Медицина, 1986, стр. 18
14. Гнездилов А.В. Психогенные реакции у онкологических больных. Автореферат дис. канд. мед. наук, Л., 1988, стр. 25
15. Демин Е.В. Социальная значимость улучшения качества жизни больных раком молочной железы на после госпитальном этапе. *Сов. медицина* 1990; 4: 107-111
16. Жилиева Т.В. Психопатологическая и социально-психологическая характеристика онкологических больных на этапах диагностики и лечения в стационаре. Автореф. дис. канд. мед. наук., М., 2008, стр. 21
17. Зотов П.Б., Уманский С.М. Типы внутренней картины болезни у больных со злокачественными новообразованиями. *Психические расстройства в общей медицине* 2009; 1: 29-31
18. Касимова Л.Н., Илюхина Т.В. Результаты психопатологического и психологического исследования онкологических больных. *Психические расстройства в общей медицине* 2007; 3: 21-25
19. Комкова Е.П., Кокорина Н.П. Внутренняя картина болезни у онкологических больных. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии* 2003; 1: 149-150
20. Кошуг Н.Г. Влияние личностных особенностей и социального окружения на реабилитацию онкологических больных. Дис. кандидат психологических наук, М., 1990
21. Краев О.Ю. Психическое здоровье и ценностные ориентации личности. Здоровье и болезнь как состояние человека (сборник статей), Ставрополь, 2000, стр. 67-69
22. Лурия А.Р. Внутренняя картина болезни и ятрогенные заболевания. М: Мир, 1977, стр. 138
23. Менделевич В.Д. Пограничные психические расстройства после радикальных онкологических операций. Дис. д-ра мед. наук, М., Медпресс, 2001, стр. 432
24. Менделевич В.Д. Современные представления о психологических механизмах невротогенеза. *Российский психиатрический журнал* 2005; 3: 4-7
25. Менделевич В.Д., Соловьева С.Л. Неврология и психосоматическая медицина. М., 2002, стр. 608
26. Незнанов Н.Г., Дунаевский В.В. Медико-психологические аспекты в онкологии (анализ проблемы и общие рекомендации). *Психические расстройства в общей медицине* 2009; 1: 13-16
27. Николаева В.В. Влияние хронической болезни на психику, М.: МГУ, 1987, стр. 166
28. Николаева Т.А., Положая З.Б. Об организации помощи больным с коморбидной психической и соматической патологией в общемедицинской сети. *Социальная психиатрия* 2009; 4: 215-220
29. Новиков В.Э. Выявление групп риска по оценке уровня качества жизни. Актуальные вопросы внебольничной психоневрологической помощи детскому и взрослому населению. Материалы научно-практической конференции с международным участием 21-22 мая 2009 г., С-Петербург, 2009, стр. 218-219
30. Плотников В.В., Северьянова Л.А., Плотников Д.В. Психосоматическая медицина: устаревший термин или новая парадигма? (в порядке обсуждения). *Психические расстройства в общей медицине* 2008; 1: 12-18
31. Ромасенко В.А., Скворцов К.А. Нервно-психические расстройства при раке. М: Медгиз, 1961, стр. 367
32. Смулевич А.Б. Пограничная психическая патология в общемедицинской практике. М.: Русский врач, 2000, стр. 160
33. Смулевич А.Б. Депрессии при соматических и психических заболеваниях. М: МИА, 2007, с.425
34. Смулевич А.Б., Иванов С.В., Бескова Д.А., Шафигуллин М.Р. Нозогенные реакции у больных раком желудка. *Психические расстройства в общей медицине* 2007; 3: 4-10
35. Тазлова Р.С. Психическое здоровье в XXI веке: состояние проблемы. *Наркология* 2005; 3: 46-49
36. Трошин В.Т. Стресс и стрессогенные расстройства. М.: МИА, 2007, стр. 784
37. Тхостов, А.Ш. Психологический анализ изменений личности при некоторых онкологических заболеваниях. Дис. канд., М., 1980
38. Тхостов А.Ш. Личностные реакции мужчин и женщин на онкологические заболевания. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова* 1981; 2 (2): 1680-1684

39. Черепкова Е.В. Клиника и динамика психических расстройств у онкобольных с раком различных локализаций. Автореферат дис. канд. мед. наук, Новосибирск, 2002, стр. 22
40. Чуркин А.А., Благовидова Л.М., Житникова Л.М. К вопросу охраны психического здоровья в первичной медицинской сети. *Российский психиатрический журнал* 2009; 1: 19-23
41. Шарова О.Н. Особенности психических расстройств у женщин после радикального лечения рака молочной железы и формирование при них механизмов психологической защиты. Автореф. дис. канд. мед. наук, Челябинск, 2000, стр. 23; 152
42. Шафигуллин М.Р. Паранойяльные нозогенные реакции у больных злокачественными новообразованиями желудка. *Психические расстройства в общей медицине* 2007; 3: 16-20
43. Штарик С.Ю., Петрова М.М., Гарганеева Н.П. Психическое здоровье в большом городе. *Психические расстройства в общей медицине* 2010; 2: 16-20
44. Aaronson NK, Cull A, Kaasa S, Sprangers M. The European Organisation (or Research and Treatment of Cancer (EORTC) modular approach to quality of life assessment in oncology. *Int J Ment Health* 1994; 23: 75-96
45. Ambuel B, Mazzone M. Breaking bad news and discussing death. *Primary Care* 2001; 28: 249-267
46. Barraclough J. Cancer and emotion: A practical guide to psycho-oncology. Chichester: John Wiley & Sons Limited, 1999
47. Bodurka-Bervers D, Basen-Engquist K, Carmack C, et al. Depression, anxiety and quality of life in patients with epithelial ovarian cancer. *Gynecologic Oncology* 2000; 78: 302-308
48. Brown LF, Kroenke K, Theobald DE. The association of depression and anxiety with health-related quality of life in cancer patients with depression/or pain. *Psycho-Oncology* 2010; 19 (7): 734-741
49. Buckman R. Breaking bad news: why is it still so difficult? *British Medical Journal* 1984; 288: 1597-1599
50. Buckman R. Communication in palliative care: A practical guide. In D. Doyle, G. Hanks & N. MacDonald (Eds.), *Oxford textbook of palliative medicine* (2nd ed.) Oxford: Oxford University Press, 1999, p. 141-155
51. Carter B. Surviving breast cancer: A problematic work re-entry. *Cancer Practice* 1994; 2 (2): 135-140
52. Cella DF. Quality of life outcomes: measurement and validation. *Oncology* 1996; 11: 233-246
53. Coates A, Gebiski V, Signorini D, et al. Prognostic value of quality-of-life scores during chemotherapy for advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 1992; 10: 1833-1838
54. Cullberg J. *Kris och utveckling*, Stockholm: Natur och Kultur, 2003
55. Curbow B, Bowie JV, Martin AC, et al. Quality of life in cancer chemotherapy randomised trials. *Quality Life Res* 1997; 6: 684
56. Earlam S, Glover C, Fordy C, et al. Relation between tumor size, quality of life and survival in patients with colorectal liver metastases. *J Clin Oncol* 1996; 14: 171-175
57. Edelman S, Kidman AD. Mind and cancer: is there a relationship? A review of evidence. *Australian Psychologist* 1997; 32: 79-85
58. Ferrell B & Dow K. Quality of life among long-term cancer survivors. *Oncology* 1997; 11 (4): 565-576
59. Fobair P, Hoppe R, Bloom J, et al. Psychosocial problems among survivors of Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1986; 4: 805-814
60. Ford S, Fallowfield L, Lewis S. Doctor-patient interactions in oncology. *Social Science & Medicine* 1996; 42: 1511-1519
61. Gandubert C, Carriere I, Escot Ch. Onset and relapse of psychiatric disorders following early breast cancer: a case-control study. *Psycho-Oncology* 2009; 18 (10): 1029-1037
62. Ganz P, Hirji K, Sim M, et al. Predicting psychosocial risk in patients with breast cancer. *Medical Care* 1993; 31 (5): 419-431
63. Garrsen B. Psychological factors and cancer development: evidence after 30 years of research. *Clin Psychol Rev* 2004; 24 (3): 315-338
64. Grassi L, Sabato S, Rossi E. Use of the diagnostic criteria for psychosomatic research in oncology. *Psychotherapy and Psychosomatics* 2005; 74 (2): 100-107
65. Greimel E, Kristensen GB, van der Burg ME, et al. Quality of life of advanced ovarian cancer patients in the randomized phase III study comparing primary debulking surgery versus neo-adjuvant chemotherapy. *Gynecol Oncol* 2013; 131 (2): 437-444
66. Hansen PE, Floderus B, Frederiksen K. Personality traits, health behavior and risk for cancer. *Cancer* 2005; 103 (5): 1082-1091
67. Hartl K, Engel J, Herschbach P, et al. Personality traits and psychosocial stress: quality of life over 2 years following breast cancer diagnosis and psychological impact factors. *Psycho-Oncology* 2010; 19 (2): 160-169

68. Holland J. Psycho-Oncology: Overview, obstacles and opportunities. *Psycho-Oncology* 1993; 1 (1): 1-13
69. Kaasa S, Mastekaasa A, Lund E. Prognostic factors for patients with inoperable non-small lung cancer, limited disease. *Radiother Oncol* 1989; 15: 235-242
70. Kissan DW, Maj M, Sartorius N. Depression and Cancer, World Psychiatric Association, 2010, p. 258
71. Kitchener B, Jorn AF. Mental health first aid: an international program for early intervention. *Early intervention in psychiatry* 2008; 2 (1): 55-61
72. Kneece J. Breast Cancer Treatment Handbook, EduCareInc, New York, 2004
73. Kruk J, Aboul-Enen NY. Psychological stress and risk of breast cancer: a case-control study. *Cancer Detection and Prevention* 2004; 28 (6): 399-408
74. Kübler-Ross E. On Death and Dying. London: Tavistock Publications, 1969
75. Lambley P. The psychology of cancer: Briefings for prevention and survival, London: Macdonald, 1987
76. LeShan L. Cancer as a turning point: a handbook for people with cancer, their families and health professionals, Penguin: USA, 1994, p. 256
77. Lobb E, Butow P, Kenny D, Tattersall M. Communicating prognosis in early breast cancer: do women understand the language used? *Medical Journal of Australia* 1999; 171 (6): 290-294
78. Loprinzi CL, Laurie AJ, Wieand B, et al. Prospective evaluation of prognostic variables from patients-completed questionnaires. *J Clin Oncol* 1994; 12: 601-607
79. Maguire G, Lee E, Bevington D, et al. Psychiatric problems in the first year after mastectomy. *British Medical Journal* 1978; 1: 936-965
80. Morris T, Greer H, White P. Psychological and social adjustment to mastectomy: A two-year follow-up study. *Cancer* 1977; 40: 2381-2387
81. Mullan F. Seasons of survival: Reflections of a physician with cancer. *N Engl J Med* 1985; 313: 270-273
82. Nielsen NR, Kristensen TS, Stanberg-Larsen K, et al. Perceived stress and risk of colorectal cancer in men and women: a prospective cohort study. *J Int Med* 2008; 263 (2): 192-202
83. Okamura M, Yamavaki Sh, Akeshi T. Psychiatric disorders following first breast cancer recurrence: prevalence, associated factors and relationship to quality of life. *Japan Journal of Clinical Oncology* 2005; 35 (6): 302-309
84. Osoba D, Zee B, Pater J, et al. Determinants of post-chemotherapy nausea and vomiting in patients with cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15: 116-123
85. Parker P, Baile W, de Moor C, et al. Breaking bad news about cancer: patients' preferences for communication. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2049-2056
86. Rowland J. Interpersonal Resources: Social Support. In J. Holland & J. Rowland (Eds.), Handbook of psychooncology: Psychological care of the patient with cancer, New York: Oxford University Press, 1989, p. 58-71
87. Sarna L. Women with lung cancer: Impact on quality of life. *Quality of Life Research* 1993; 2 (1): 13-22
88. Sartorius N. Co-morbidity of mental disorders and physical illness: the chief challenge for medicine and psychiatry today, WPA Regional Meeting Spb 2010 Materials. Spb., 2010, p. 36
89. Sedman AD, Porteney R, Yao TJ, et al. Quality of life in Phase II Trials: a study of methodology and predictive value in patients with advanced breast cancer treated with Paclitaxel plus granulocyte colony stimulating factor. *J Nat Cancer Inst* 1995; 87: 1316-1322
90. Sertoz O, Doganavsargil O, Elby H. Body image and self-esteem in somatizing patients. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 2009; 63 (4): 508-515
91. Servaes P, Prins J, Verhagen S, et al. Fatigue after breast cancer and in chronic fatigue syndrome: Similarities and differences. *Journal of Psychosomatic Research* 2002; 52: 453-459
92. Shapiro SL, Lopez AM, Schwartz GE. Quality of life and breast cancer: relationship to psychosocial variables. *Journal of Clinical Psychology* 2001; 57 (4): 501-519
93. Spilker B. Quality of life pharmacoeconomics in clinical trials. 2nd edition, Lippincott-Raven, 1996
94. Stanton A, Danoff-Burg S, Huggins M. The first year after breast cancer diagnosis: Hope and coping strategies as predictors of adjustment. *Psycho-Oncology* 2002; 11: 93-102
95. Stark D, Kiely M, Smith A. Anxiety disorders in cancer patients: their nature, association and relation with quality of life. *J Clin Oncol* 2002; 20 (14): 3137-48
96. Zainal N, Hui K, Hang T, et al. Prevalence of distress of cancer patient undergoing chemotherapy. *Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology* 2007; 3 (4): 219-223

ПСИХОТЕРАПЕВТИЧНИ ПОДХОДИ ЗА КОНТРОЛ НА ОНКОЛОГИЧНА БОЛКА

Мария Иванова

Каролина Горанова

КОЦ – Враца ЕООД

ОБЗОР

Статията разглежда някои съвременни психологически и клинични аспекти на онкологичната болка. Анализират се съвременните представи за болката като страдание и връзката ѝ с болестта и емоцията. Физическото и психическото естество на болката са представени в светлината на концепцията за тоталната болка, заедно със социалните, етичните и духовните аспекти в интерпретирането ѝ. Специално внимание е отделено на ситуационните фактори в разбирането на болката като страдание. Подробно се разглеждат водещите нефармакологични методи за контрол на онкологичната болка – дишане, релаксация и други.

*Болката е по-ужасен господар на човечеството дори и от самата смърт.
Алберт Швайцер*

Увод

Болката е сигнал за опасност. Винаги е била и това е единствената ѝ функция. Обикновено се смята за предупредителен сигнал, свързан с увреждане или вредно въздействие, т.е., изпитваш ли болка, трябва да вземеш мерки, иначе последициите могат да бъдат от умерени до катастрофални, а понякога и фатални.

Болката като страдание – алтернативни средства за облекчение

Борбата с хроничната болка е един от съществените елементи, гарантиращ доброто физическо и психическо здраве. В миналото хората са трупали опит, наблюдавайки и анализирайки животинските и растителни субстанции, и са го прилагали в традиционната медицинска практика. Всички човешки общества от дълбока древност до наши дни се стремят да задоволят най-необходимите потребности на хората от храна, религия, материално благополучие, секс, щастие, здраве и др. Усещането за болка е сигнала, който организмът ни изпраща, че са настъпили някакви неблагоприятни въ-

трешни или външни въздействия. Болката, остра или хронична, предизвиква страдание за организма и ограничава неговата активност. Освен чисто физически, тя въздейства неблагоприятно и на психоемоционалната сфера. Поради това още от най-дълбока древност хората се опитват да се справят с болката. Съвременната медицина разглежда острата болка само като един симптом, докато хроничната болка се разглежда като болест. Едно от основните човешки права според Световната организация за борба с болката (IASP) е възможността за нейното лечение.

Загадка на болката. Острата болка (краткотрайна и силна) често е сигнал и ако не ѝ се обърне внимание, може да се превърне в увреждане, но може да напомни, че сте боледували от нещо и се нуждаете от почивка и възстановяване. В този смисъл острата болка е полезна, дори жизненоважна като защитен механизъм. От друга страна, хроничната много често е “безполезна”. Неизлекувана хронична болка може бързо да предизвика физически и емоционални проблеми. Почти всеки трети човек страда от хронична болка, а един от всички петима е частично или изцяло нетрудоспособен в известен период от живота си. Изкуственото премахване на болката става с медикаменти. Има обаче и нелекарствени методи за облекчаване на болката, като някои се крият вътре в организма ни.

Връзка между болест, болка и емоции. Когато говорим за болести и болка, ние сме свикнали да мислим, че даден орган боледува, без да си даваме сметка за тясната връзка между нашето тяло и психика. Именно тази връзка се разглежда от науката психосоматика, чието начало е поставено в 20-е години на ХХ век с трудовете на Райх, който забелязва връзката между раковите болести, болката и постоянните психични напрежения, изразени под формата на

мускулна броня – телесни блокажи. Според него болестта и болката се явяват признак на “прегълтнати емоции”. Обикновено, когато индивидът не може да “приеме нещо в съзнанието си”, той започва да въплъщава проблема под форма на а на телесна болест и болка. Болестта е онзи начин, по който природата дава решение на един проблем, макар и болезнено. Например, заболявания на стомашночревния тракт, като язва и колит, се разглеждат като резултат на силно разделяне на чувства и емоции; чисто поведенчески това е неспособност на човек да казва „не”, да изразява гнева си и да е съответен на своите преживявания. Не случайно зъбите заболяват там, където човек е научен „да стиска зъби”, да търпи и да не изразява своите реални преживявания, особено недоволството си. Много кожни заболявания се считат за опит на тялото да се освободи от натрупани негативни напрежения в психиката. Проблеми с артериалното налягане са чести при индивиди, които избягват влизането в конфликтни ситуации, т.е. липсва им здраво настъпателно поведение за отстояване на себе си. Покачване или снижение на артериалното налягане са защити на индивида от вероятните негативни емоции.

Въпреки физическите страдания на болния, психичните ползи за него са големи, тъй като с преживяванията си става важен за своите близки и в същото време подсъзнателно наказва именно онези, които са отхвърляли и не са приемали неговите емоционални преживявания преди болестта. При една телесно ориентирана психотерапия болните осъзнават своите телесни напрежения, както и нереализираните си емоции, като се налага да реконструират целия си модел на реагиране на житейски ситуации и разпознаване на емоциите, които изникват „тук и сега”. Според Р. Далке, немски специалист в психосоматиката, болестта ни прави честни, т.е. показват онези психични

съдържания, които подтискаме и се страхуваме да изразим, било то като плод на възпитателни или на поведенчески схеми, в които сме влезли още от ранното детство.

Естествени болкоуспокояващи способности на организма. Не бива да се изненадваме, когато открием, че организмът ни и сам е взел мерки за облекчаване на болката. Това се постига чрез отделяне на ендорфини и енкефалини (наркоподобни вещества), облекчаващи болката и продуцирани от нервната система. Успехът на много от методите за самопомощ, използвани при болка, както и прилаганите лечения за намаляване на силата им зависи от тези естествени вещества и от промяната в пътя, по който болката се предава до мозъка. Няма единствен метод или комбинация от методи, за които да се каже че винаги са ефикасни. Често няколко варианта могат да бъдат еднакво успешни.

Физическо и психическо естество на болката

Някои експерти мислят, че причината за болка може най-добре да се разбере като се обърне внимание на физическата ѝ страна, с акцент върху нервната система, докато други изтъкват важността на емоционалната и психическата характеристика. Истината е, че и физическите, и психологическите елементи са тясно свързани в повечето случаи на хронична болка, като и двете изискват внимание, когато тя се третира.

Болка и страдание. Болката е основна част от страданието, изпитвано в хода на една хронична болест. Общото страдание, което изпитва болният, се определя и влияе от различни фактори: психологични, соматични, социални, духовни и етно-културни. Взаимодействието между отделните компоненти са винаги двупосочни, т.е. един нерешен социален проблем може да се пред-

стави от болния като провокиращ болката фактор, както и една нелекувана адекватно болка да влоши и направи невъзможен за решаване съществуващ социален проблем.

При оценка на болка в онкологията и най-вече в палиативната медицина винаги трябва да се има предвид възможно модифициране на възприемането ѝ от различни фактори, като това се явява в основата на адекватното ѝ лечение. Най-общата болка може да предизвика или влоши проблеми, свързани с другите фактори, водещи до страдание на болния. Тя трябва да бъде контролирана, преди да бъде започнато лечението на другите проблеми. Не може да се постигне адекватен и добър контрол на болката, ако не се решат съпътстващите психични, соматични, духовни, етно-културни и социални проблеми на болния. Там, където са налице нерешени психологични и духовни проблеми, не може да се очаква добър контрол на болката, независимо от правилната схема на аналгетично лечение.

Естество на болката. Най-практичното клинично определение за болка е „това, което човекът казва, че го боли“. Тя е това, което пациентът описва, а не това, което другите мислят, че трябва да бъде. Болката е индивидуална за човека, който я изпитва. Наблюдението на поведението и физическите признаци могат да ни дадат допълнителна информация, но трябва да имаме предвид, че връзката между това, което казва пациентът, и това, което казва наблюдателят, може да бъде слаба. Реакцията на един човек към дадено болезнено дразнение може да се различава от тази на друг човек към същото дразнение в зависимост от много разнообразни обстоятелства.

Концепция на тоталната болка. Изпитваната болка се влияе от физически, емоционални, социални и духовни фактори. Концепцията на тоталната болка приема важността на тези измерения на човешко-

то страдание; тя твърди, че не може да има успешно облекчение на болката, без да се обърне внимание на всички тях. Психологическите проблеми са най-често срещаните фактори за засилване на усещането за болка. Възможните причини за психологическо страдание са безбройни; те могат да бъдат свързани с болестта, пациента, социалната ситуация, лечението и самия лекуващ екип. Психологическото страдание често се описва като безпокойство и депресия, но на практика могат да присъстват множество други психологически реакции и физически симптоми. Тези реакции включват гняв, страх, отчаяние, отричане, вина, мъка, тъга, апатия, пасивност и отбягване. Неразпознатите и нелекуваните психологически страдания често засилват болката. Неуспехът за разпознаване и лекуване на психологическите страдания представлява честа причина за необлекчена болка.

Социално измерение. Пациентите с различни болести, най-вече тези с онкологични, не са в социална изолация. Обикновено тези индивиди имат семейства и приятели, обществени и финансови задължения, но заболяването често има разрушителен ефект върху тези отношения, които могат да се влошат с напредване на болестта. Страхът от загуба на контрол, независимост и достойнство, от загуба на работа или длъжност, ефектът от заболяването върху семейството – всички тези трудности могат да засилят болката.

Духовно измерение. Всяко човешко същество, религиозно или не, има своя уникална душевност. Душевността обхваща целта и смисъла на човешкото съществуване. Проблемите, свързани с духовните грижи, често възникват при пациенти с ракови болести, особено в напреднал стадий. Душевните проблеми имат много силен ефект върху чувството за болка, усилват я многократно. Пациентите с хронични и напредна-

ли болести са изправени пред много загуби: загуба на нормалност, на здраве и на бъдеще. Болката налага ограничения в начина на живот, особено по отношение на мобилност и поносимост. Тя може да се приеме и като непрекъснато напомняне за основната болест, за нейните настоящи, възможни и бъдещи последствия. Болката не може да се лекува в изолация. За да бъде успешен контролът ѝ, трябва да се оценяват и другите психосоциални и духовни аспекти, които могат да причиняват или засилват болката. Следователно мултидисциплинарният подход при управление и контрол на хронична болка при различни болести, най-вече при ракови, е клинична необходимост.

Лечението на болката се приема като неразделна част от цялостния план да тoтална грижа. Добрата комуникация с другите членове на лекуващия екип гарантира координирания подход за контрол на болката.

Много пациенти считат, че ракът е неизбежно свързан със силна болка и че тя е неизбежна. Пациентите трябва да бъдат успокоени и уверени, че болката им може и ще бъде облекчена както на момента, така и за напред. Трябва да се насърчава позитивното отношение, да се насърчават пациентите да участват в управлението и контрола на тяхната болка и да се създава у тях доверие към провежданото лечение.

Етични проблеми при контрол на болка. Един от приоритетите при палиативни грижи е оптималният контрол на болката и симптомите. Болката, диспнеята, изтощението, гаденето, упояването и объркването са неприятни за болните. При неправилен контрол те са основната причина да лишат болния от достойнство, да поставят пред емоционално натоварване и етичен проблем професионалистите, които прилагат грижата, и да снижат качеството на живота на пациента и неговото семейство. Всички симптоми причиняват физически, психи-

чески и емоционален дискомфорт, но болката си остава един от преобладаващите симптоми. Неконтролираната болка може да причини притеснение, неспокойствие, раздразнение, безсъние, депресия, умора, емоционално затваряне в себе си, затова правилното ѝ лечение е най-важно условие за спокойствието на пациента, а при прилагане на палиативни грижи в дома – и на семейството.

Разбиране на болката

Опитът на хиляди терапевти и изследователи показва, че е направена жизненоважна стъпка към успешно справяне с болката, когато страдащият разбира причините, характера, механизма и ролята на болката и до известна степен придобива способност да контролира някои нейни аспекти. Необходимо е човекът, изпитващ болка, да започне да упражнява известен контрол върху положението, да се чувства в правото си да влияе върху протичащите процеси, а да не се изживява само като обект, към който са насочени усилията на други хора. Но всеки метод на самопомощ трябва да се прилага заедно с помощта на специалисти.

Да се замислим как ние самите запомняме, разбираме и възприемаме болката. Ако сме се научили още от детство да се тревожим при наличие на болка, да се страхуваме от нея, да сме загрижени, ние вероятно ще “чувстваме” далеч повече болка и дискомфорт, отколкото някой, който от дете е научен да я разбира и да действа съответно, да не се страхува от нея, да не се тревожи. Болката е и личен опит. При справяне с нея ние използваме всичко, което сме научили и преживели в миналото, всичко, което сме наблюдавали и възприемали в живота си, свързано със здравето, болестите и техните последствия. Запитайте се дали гледате на болката като на нещо много важно, заслужаващо и изискващо голямо внимание,

неуждаещо се от обяснение, и то колкото по-скоро, толкова по-добре. Запитайте се дали гледате на болката като на нещо, което приоритетно изисква облекчение, независимо от причината. Запитайте се дали давате на околните да разберат, че ви боли, толкова шумно и често, колкото смятате, че е ваше право. Запитайте се дали се въздържате да давате израз на болката си, запазвайки я в себе си, тъй като това не засяга никого, освен вас самите, и няма защо да проявявате чувствата си. Запитайте се дали виждате тайно, дълбоко в себе си, болката си като средство да привлечете внимание, както сте постъпили в детството. Накрая се запитайте стойк ли сте, или не.

Социални и ситуационни фактори, влияещи на болката

Независимо, че механизмите, чрез които болката се чувства, са едни и същи при всички хора и тя се регистрира чрез нервната система и мозъка по един и същи начин, нейната интензивност е различна при различните хора в зависимост от социалните и националните фактори. Така например хора от Северна Европа и хора от Средиземноморието, подложени на еднаква болка, съобщават за съвсем различни усещания: единият се оплаква от “слаба” болка, а другият – от “силна”. Защо е така? Смята се, че това се дължи на социалните различия, тъй като начинът, по който болката се усеща, вижда, съобщава и третира, е свързан в голяма степен с нашето възпитание и култура.

Ситуационни фактори. Една и съща рана или източник на болка, без значение колко е силна, ще се усети в много голяма степен различно при различни обстоятелства. Така например човек може да получи сериозно нараняване по време на интензивна дейност и да не усети болка, докато

не приключи емоционалното и умствено свърхнатоварване – тогава болката става отчетлива. От друга страна, понякога се съобщава за остри болки, без да е установена причина; причината за тези крайности не е точно установена, но се смята, че съществуват биологични механизми, които поставят предел на болката. Какво мислим за болката, колко уплашени или разтревожени сме от нея, какво е отражението ѝ върху здравето ни – от всичко това зависи как я приемаме.

Облекчаване на болка чрез снижение на стреса. Има много доказателства, че е възможно да се намали болката чрез промяна на степента на т.нар. “възбуждение”. Ако човек е в хронично болезнено състояние, колкото по-тревожен е, толкова по-лесно възбудим става и толкова повече се чувства болката. Как се измерва “възбуждението”? Може лесно да се установи, че равнището на възбуждение е високо, ако човек проявява някой от следните признаци: по-неспокоен е и/или се разстройва по-лесно, отколкото обикновено, трудно се релаксира, спи неспокойно, въздиша често или диша по-повърхностно от обикновено, трудно се съсредоточава, чувства нервност, почти непрекъснато изпитва тревога.

Терапевтични подходи

Може да се започне с няколко терапевтични подхода: дишане, релаксация, визуализация, упражнения (възприятия, пътуване по тялото, виждане, мислене, чувстване), музикотерапия, самомасаж, хипноза, промяна в хранителния режим, ароматотерапия и билки, лечебен допир, информация и съвет.

Дишане. Правилното дишане намалява болезнените усещания, отвлича вниманието, но техниката на дишане не се усвоява достатъчно добре само с теоретични знания, а са нужни ежедневни тренировки.

Упражнение “Дишане при сън”. Поемете въздух коремно; започнете да броите до 4 от момента, в който поемете дъх навътре: 1-2-3-4. Почувствайте как коремът ви се повдига, когато поемате въздух. Когато издишате, бройте наум: 1-2-3-4-5-6-7-8. Не издишайте през устата, а само през носа. Като издишате много бавно, насочете енергията на вашия въздух надолу и навън към задната част на гърлото, позволявайки на раменете ви да се отпуснат още. Повтаряйте упражнението, докато не усетите тялото си абсолютно отпуснато. За да разберете дали правите упражнението правилно, поставете лявата си ръка на корема, а дясната – на долната част на гърдите; когато вдишвате, трябва да усещате лявата си ръка да се повдига, все едно коремът ви е балон, който се изпълва с въздух; когато издишвате, ще почувствате ръцете си да се приближават и накланят една към друга. “Дишане при сън” е лесно за усвояване, но все пак е важно да го практикувате. Ще усетите, че с всеки път ще се нуждаете от все по-малко време и усилие, за да се отпуснете. Когато сте го усвоили, няма да е необходимо да броите или да поставяте ръцете си върху корема или гърдите.

Релаксация. Терминът *релаксация* (от лат. *relaxatio* – отпускане) означава състояние на бодърстване, което се характеризира с понижена психофизиологическа активност и се усеща в целия организъм или в отделна негова система. Постоянното използване на релаксационни техники помага да се намали тревогата, страха в стресовите ситуации, нормализира психофизиологическото състояние на организма, води до оптимизиране на обменните процеси, до намаляване на мускулното напрежение, до промени на артериалното налягане и на други физиологични параметри. Няма точни критерии, по които да бъде препоръчана някоя техника на контретен човек – в тази област решаващи са индивидуалните осо-

бености и предпочитания. Освен това, за да се избере оптимален вариант и за да се почувства резултат, трябва да се практикува предложената техника поне една седмица. Тъй като вътрешното състояние и външните фактори непрекъснато се променят, едnodневната тренировка не е достатъчна.

Прогресивна релаксация. Основната идея на този метод е да се научи пациентът произволно да напряга и отпуска групи мускули и цялото тяло. Започва се със съзнателно напрягане и след това отпускане на една група мускули, след това се включва втора група, а в същото време първата е в състояние на покой; така постепенно се стига до пълна релаксация на цялото тяло. Първо се отпускат мускулите на крайниците – ръцете и краката, минава се през туловището и се завършва с мускулите на лицето. По този начин, редувайки произволно напрежение и отпускане, тялото може да се научи безсъзнателно, самопроизволно да се отпуска, щом почувства напрежение.

Автогенна тренировка. Самото название на тази техника отразява същността ѝ – използване на самоцелителната природа, заложена в човека. Основна цел на метода е достигане на мускулна релаксация чрез създаване на усещане за топлина и тежест в тялото и използване на словесни формули на самовнушение. Автогенната тренировка дава възможност да се регулира емоционалното и телесното състояние, за да се възстановяват силите на пациента. Като формули за самовнушение се използват фрази, подбрани индивидуално, в зависимост от значимостта им за всеки един човек. Няколко примерни фрази: *аз съм спокоен и отпуснат; аз съм силен.*

Креативна визуализация. Съзнателното представяне на картини с определено съдържание се нарича съзидателна, креативна, управляема визуализация. В зависимост от поставените цели тя може да бъде

лечебна, психотерапевтична и оздравителна. За релаксация и почивка визуализацията се използва и като самостоятелна техника, и като втора част от автогенната тренировка за разпространение на релаксацията на тялото в съзнанието. В началото на усвояване на един или друг метод на релаксация сеансите трябва да се провеждат под ръководството на специалист; първоначално трябва да се провеждат в тиха, спокойна, топла обстановка; позите трябва да са прости, привични, удобни, непредизвикващи напрежение в тялото. Занятията трябва да са редовни, три-четири пъти седмично, с продължителност 10-20 минути. Ежедневните къси занятия са за предпочитане пред редките къси. Преди релаксация пациентът трябва да се настрои да възприема всичко наоколо като даденост, без да се опитвате да променя нещото.

Нефармакологични интервенции. Нефармакологичните интервенции могат да повлияят на преминаването на болката. Когато са ефективни, те могат да бъдат заучени от пациента и семейството му. Разделят на две групи – механични и поведенчески. Първите включват например масаж, затопляне и изстудяване, а вторите – релаксация, молитва и хумор.

Други методи за контрол на болката са топлолечение, студолечение, масаж, перкутанна нервна електростимулация (TENS) и други видове механична терапия (упражнения, манипулации, ортотични средства, помощни средства при движение, имобилизация).

Заклучение

За контрола на онкологичната болка има още какво да се желае. Причина за това не е липса на обезболяващи лекарства или пък друго третиране, а фактът, че съществуващите възможности за контрол на болката се използват в недостатъчна степен. Пси-

холозите, социалните работници, доброволците и всички участници в многофункционалния екип могат да допринесат за подобряване на практическото овладяване на болката.

ЛИТЕРАТУРА

1. Чейтоу Л., Китова-Сафинова Е. Ръководство за облекчаване и лечение на хронични и краткотрайни болки. Сами срещу болката. *Гарант-21*, София, 1998
2. Маринова П., Есинг Дж. М. Г. Палиативни грижи. *Български писател*, 2007
3. Да се научим да живеем с болестта рак. Книганаръчник за пациентите и техните близки. Българска асоциация на онкоболните, София, 2007
4. Черноземски И. Какво трябва да знаем за диагнозата рак. София.

ОЦЕНКА НА ЗДРАВНИТЕ ТЕХНОЛОГИИ В ОНКОЛОГИЯТА

проф. Генка Петрова, дФН

Медицински университет – София

ОЦЕНКА НА ЗДРАВНИТЕ ТЕХНОЛОГИИ В ОНКОЛОГИЯТА

проф. Генка Петрова, дфн

Медицински университет – София

ОБЗОР

Здравните технологии са приложение на научните постижения в здравеопазването и профилактиката. Оценка на здравните технологии (Health Technology Assessment – HTA) е мултидисциплинарен процес, който предоставя информация за икономическите, социални, клинични и етични въпроси, свързани с използването на здравните технологии по систематичен, прозрачен, обективен и ясен начин. Неговата цел е да определи безопасните и ефективни здравни политики, които са подходящи за пациентите и постигат най-доброто лечение.

Цел на настоящия обзор е да представи някои от основните принципи на провеждане на оценка на здравните технологии, някои от резултатите от тези проучвания в България и възможностите за приложение в онкологията, в частност при овариален карцином.

Увод

През последните няколко десетилетия нараства значението на икономическите и социални науки в здравеопазването, преди всичко поради развитието на много нови конкуриращи се здравни услуги и все по-ограничените средства. Допълнително развитието на технологиите в други области (инженерни науки, химически науки и др.) предоставя нови възможности за ефективно лечение, подобряване на диагностичните възможности, употреба на медицински изделия и др. Новите технологии са предизвикателство не само пред здравните специалисти при тяхното овладяване и приложение,

но и пред финансовите институции поради високи разходи по придобиването им, обучението и приложението. Приложението на нов диагностичен метод, нова хирургична техника, образно диагностична технология или ново лекарство поставя въпроси, свързани с допълнителни ползи за пациента, здравното заведение и здравеопазването като цяло.

Цел на настоящия обзор е да представи основните принципи на провеждане на оценка на здравните технологии, някои от резултатите от проучвания в България и възможностите за приложение в онкологията, в частност при овариален карцином (ОК).

Основни дефиниции

Здравните технологии са приложение на научните постижения в здравеопазването и профилактиката. Оценка на здравните технологии (Health Technology Assessment – HTA) е мултидисциплинарен процес, който предоставя информация за икономически, социални, клинични и етични въпроси, свързани с използване на здравни технологии по систематичен, прозрачен, обективен и ясен начин. Негова цел е да определи безопасните и ефективни здравни политики, които са подходящи за пациентите и постигат най-добро лечение. Независимо от своите административни цели, HTA трябва да бъде изградена върху научните изследвания и научни методики.

Примери на здравни технологии са диагностични и терапевтични методи, медицинско оборудване, лекарствени продукти (обект на фармакоикономиката), рехабилитационни и профилактични мерки, организационни мерки в здравеопазването. Връзката между основните понятия в здравната икономика, оценката на здравните технологии и фармакоикономиката е представена на *Фиг. 1*.

Здравните технологии и резултатите от тяхното приложение трябва да бъдат оценявани, за да се вземе решение струва ли си да се заплатят обществени средства за здравната технология и ако отговорът е да, колко средства и за кои пациенти следва да се заплатят. В система с ограничени финансови ресурси въпросът е още по важен, защото не всички болни могат да се възползват от новите технологии, а и не винаги се налага. Дефинират се точно тези болни, за които е жизнено важна технологията и за които ползите са по-високи от разходите.

Основа на HTA е икономическата оценка, която може да се представи като двойно сравнителен анализ между направени разходи и получени резултати и тяхното

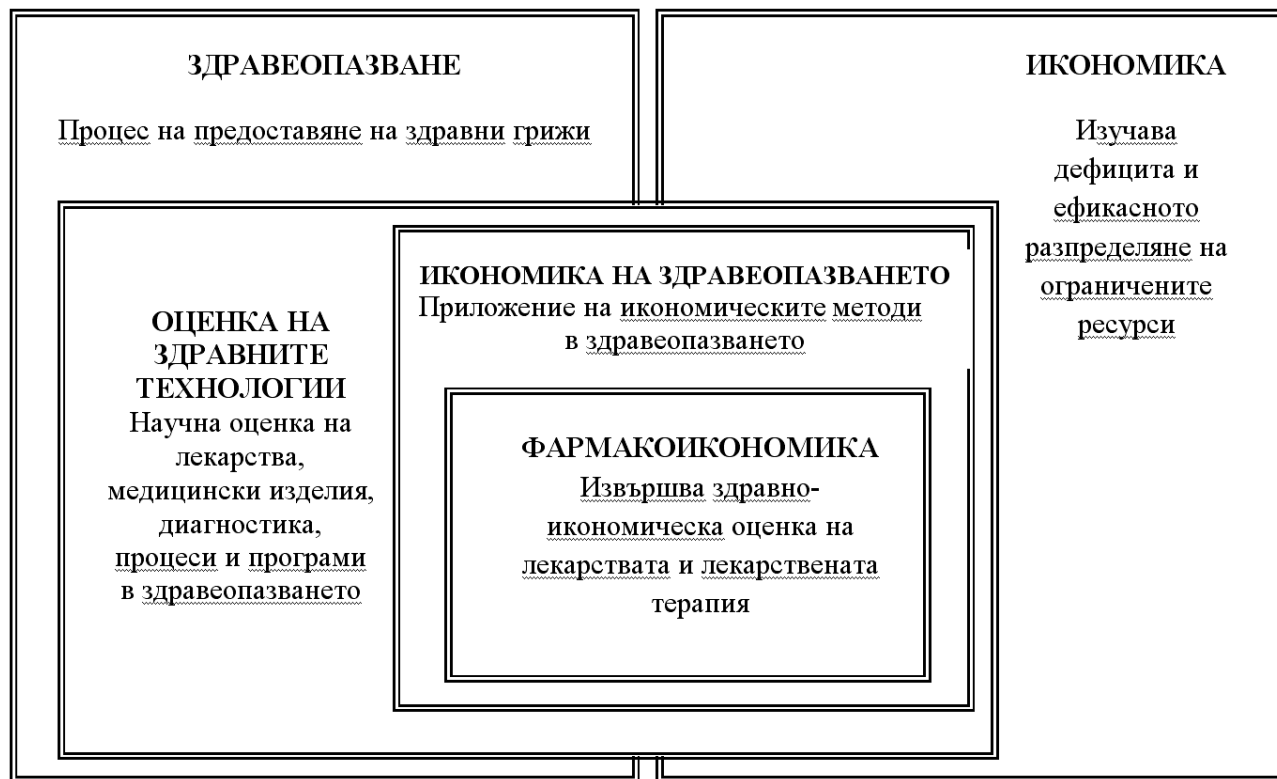
съотношение при всички налични здравни технологии за лечение на дадена болест. Целта е да се вземе адекватно управленческо решение за подходящите болни, за които да се заплати приложението на дадена технология.

Критични моменти при приложение на HTA

Оценката на здравните технологии може да се извършва както от техните създатели, така и от държавните органи, отговорни за разпределението на икономическите ресурси в здравеопазването. По тази причина първият критичен момент е перспективата на оценката. Тя може да бъде на пациента, на лечебното заведение, на осигурителната институция или на обществото. Приема се, че най-важна е перспективата на обществото, тъй като тя включва всички възможни разходи и резултати. На практика най-често оценките се извършват за целите на здравно осигурителната институция.

Държавните институции в Европа, които извършват оценки са различни в отделните държави: Швеция – Шведски съвет по технологична оценка на здравните грижи (SBU) – това е първата създадена държавна институция; Дания – Датски център за оценка и HTA (DACEHTA); Финландия – Финландски HTA офис (Finohta); Холандия – Здравно осигурителния борд (CVZ); Полша – Полска агенция за HTA; Германия – Институт за качество и ефикасност на здравните услуги (IQUiG); Австрия – Ludwig Boltzmann институт за HTA (LBI@HTA); Швейцария – Швейцарска мрежа за HTA (SNHTA); Италия – Италианска мрежа за HTA (NI-HTA), която обединява регионалните здравни осигурителни институции; Великобритания – National Institute of Clinical Excellence; Испания – HTA на регионално ниво (напр. САНТА); Франция – Haute

ОЦЕНКА НА ЗДРАВНИТЕ ТЕХНОЛОГИИ В ОНКОЛОГИЯТА



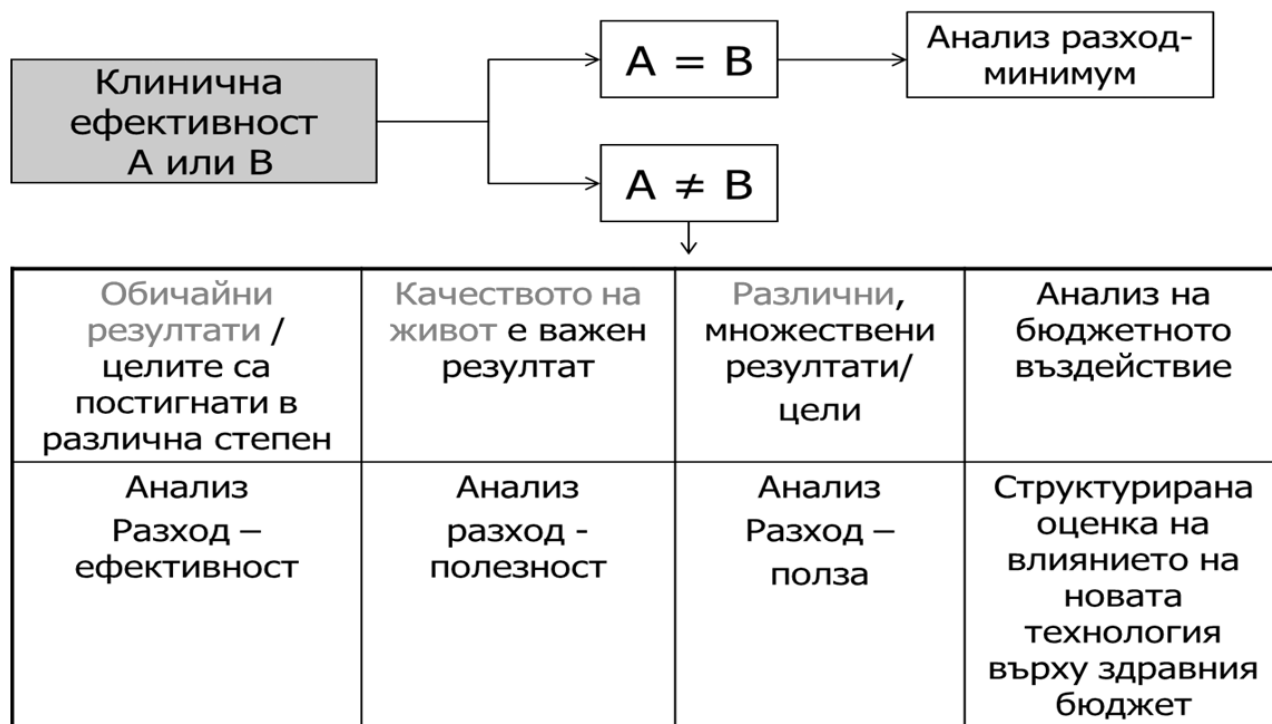
Фигура 1. Основни понятия, свързани със здравни технологии.

Authorite de Sante (HAS); Белгия – Белгийски център за знание в здравните грижи Centre (КСЕ); Ирландия – Национален център по фармакоикономика (NCPE), здравна информация и качество (HIQA); Шотландия – Scottish Medicines Consortium; Уелс – Wales consortium (AWMSG). Различията в националните модели са в това, че решенията се основават единствено въз основа на приложение на научните методики и критерии (напр. NICE) или се съобразяват със социалните и икономически особености на държавата (напр. HAS).

Научните методики за извършване на НТА са дефинирани много детайлно както на международно, таки и на национално ниво. На международно ниво стандартите за здравно икономически оценки се разработват от Office of health economics (<http://www.ohc.org>) и International Society of Pharmacoeconomics and Outcomes Research (www.ispor.org)

под форма на ръководства за добра изследователска практика. Поради различен подход при финансиране и отчитане на разходите в здравеопазването всяка държавна институция също трябва да разработи вътрешни правила за провеждане на икономически оценки, например за това кои разходи ще се начисляват, кои са признатите източници на данни за разходите, как ще се отчита резултата, кои са приемливите доказателства за неговото отчитане и редица други специфични за здравната система детайли.

Съществуват различни методи за извършване на самата оценка, но основни са четири метода – анализи разход-минимум, разход-ефективност, разход-полза, разход-ползност. През последните десет години в регулаторната практика се наложи и анализът на бюджетното въздействие. Подборът на подходящ аналитичен метод е представен на Фиг. 2.



Фигура 2. Подбор на подходящ аналитичен метод.

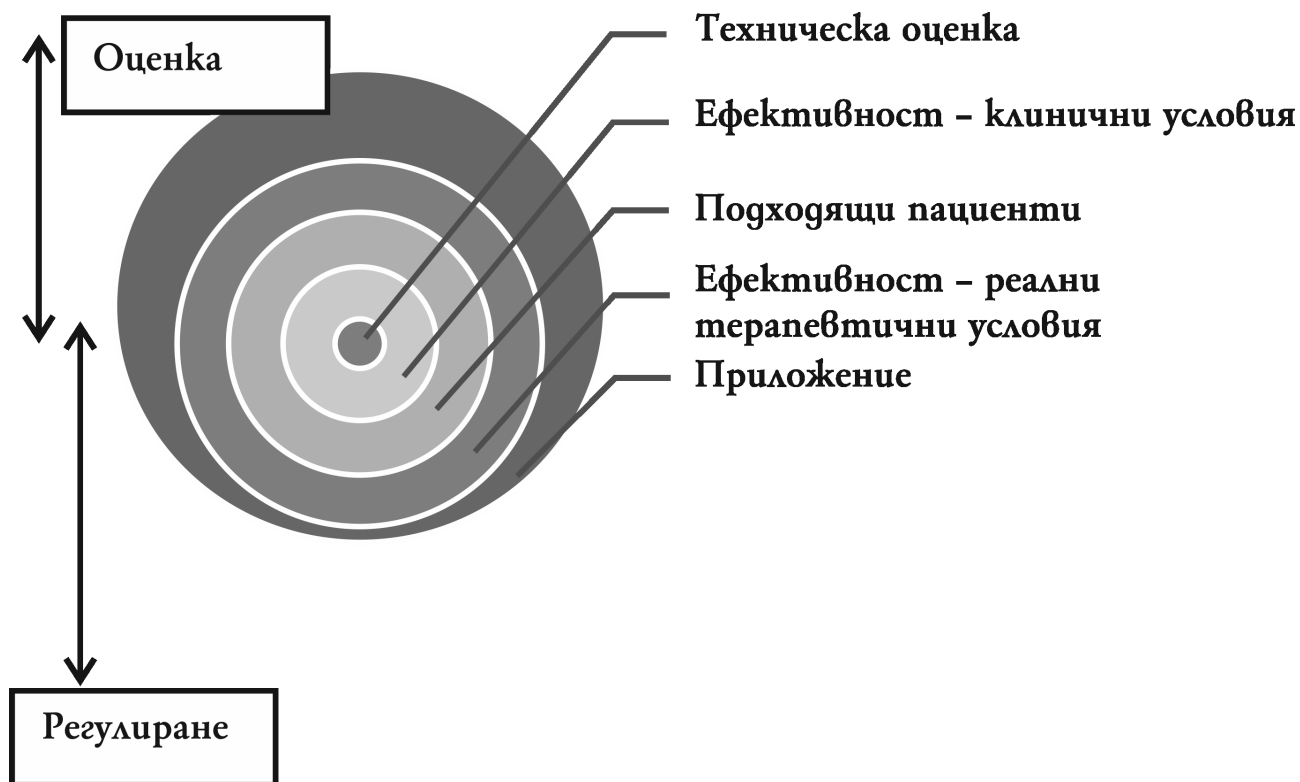
Сходството между методите е в това, че те са сравнителни анализи между разходите и резултатите, както и това, че разходите се измерват в пари. Различията в методите са в начина на измерване на резултатите от приложението на здравната технология. При анализ разход-минимум се приема, че постигнатите резултати са еквивалентни между сравняваните алтернативи. При анализ разход-ефективност се измерват клиничните резултати в реални условия. При анализ разход-ползност се измерва качеството на живота и продължителността му. При анализ разход-полза се измерват икономическите резултати. Анализът на бюджетното въздействие не е свързан с определяне и оценка на даден резултат, а на въздействието което въвеждането на дадена технология ще има върху здравния бюджет.

За целите на оценката са важни техническите особености на приложение и доказателствата за ефикасност в клиничните изпитвания, докато за целите на регулирането

на приложението по-голяма стойност имат доказателствата за ефективност в реални условия, дефиниране на подходящи пациенти и определяне на условия за приложение на нова технология (Фиг. 3).

При провеждане на оценката важно значение има подборът на здравните технологии, които се сравняват; наричат се алтернативи за сравнение. Най-често се сравнява нова технология с вече налични в практиката една или повече други технологии. Това може да бъде най-широко достъпната стандартна терапия (палиативна, поддържаща, немедицинска и пр.), технологията/продуктът с най-ниска цена сред всички алтернативи, най-широко прилаганото реимбурсирано лекарство/технология в съответна държава, препоръчаната стандартна терапия; при липса на други алтернативи оценката се извършва спрямо алтернативата на нелечение.

Drummont et al. дефинират основните стъпки при провеждане на икономически оценки в здравеопазването: (i) определяне на



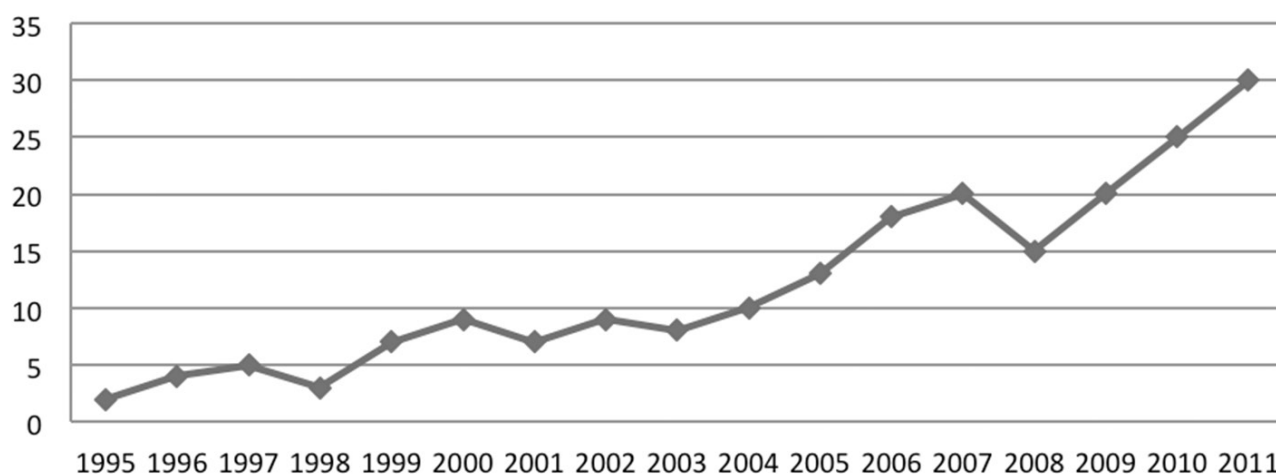
Фигура 3. Оценка и регулация.

перспективата, (ii) дефиниране на алтернативите, (iii) определяне източните на данни за разходите, (iv) измерване и остойносттаване на разходите, (v) определяне измерител на резултатите, (vi) събиране на данни за резултатите, (vii) подбор и приложение на подходящ аналитичен метод, (viii) оценка на чувствителността на резултата при промяна на вероятностните параметри, (ix) интерпретация на резултата. Поради наличие на много вероятностни параметри при провеждане на здравно-икономически оценки се разработват различни математически модели. Целта на моделирането е да се изчисли несигурността при прилагане на дадена технология, особено в дългосрочен план, и така да се намали вероятността от грешка при вземане на решение за заплащането ѝ. Най-често се прилага два вида модели – модел на дърво

на вземане на решение (decision tree model) и модел на *Markov*.

Българска научна практика

Оценката на здравните технологии обхваща широк кръг от научни изследвания – от организационно-медицински, през бюджетни анализи, до фармакоикономически анализи на приложение на нови лекарства. В научната литература преобладават фармакоикономическите анализи поради задължителното изискване от регулаторните институции за тяхното представяне при вземане на решение за включване в системата на реимбурсиране. Публикациите в тази област нарастват постоянно и в България (Фиг. 4). Данните са само за публикувани в българската научна литература фармакоикономически анализи.



Фигура 4. Фармакоикономически публикации в България.

В този раздел са представени резултатите от някои от тези публикации. Пълният текст може да бъде намерен в научната литература. В работата на *Боянов М. и съавт.* са моделирани дългосрочни резултати от подобряването на лечението на захарен диабет тип 2. Създадени са три варианта на терапевтично поведение – настояща ситуация, намаление с 10% на гликирания хемоглобин и лечение до постигане на целеви стойности под 6% на HbA1C. Резултатите показват, че намалението с 10% на HbA1C отлага развитието на леките усложнения на диабета с 3 години, на тежките усложнения – с още 3 години и удължава живота на диабетичите с 2 години. Това довежда до намаление на общите разходи с 2500 лв. пациент на година, на разходите за лечение на сърдечни усложнения – с 1000 лв., за бъбречни усложнения – с близо 500 лв., на разходите за лечение на язви и ампутации – с 1200 лв.

В работата на *Петрова Г. и съавт.* е използван диабетния модел CORE diabetes model за оценка на стойностната ефективност на *liraglutide*. Това е един от най-често използваните модели от *Markov* тип за дългосрочно моделиране на резултати от лечение на диабет. Идеята е да се оцени дали дългосрочните резултати от лекарството ще изплатят разходите по употребата му.

В друга разработка на *Донева М. и съавт.* е определена структурата на разходите за лечение на инсулино зависими диабетичи. Резултатите потвърждават световните данни, че разходите за болнично лечение са с най-висок относителен дял – 57%, следвани от разходи за антиадиетни лекарства – 23%, за извънболнично лечение на усложнения – 16% и 4% за медицински изделия (глюкомери, тест ленти и др.).

Икономически анализ, който сравнява задължителната ваксинация против хепатит В и пасивното поведение на неваксиниране показва, че за десетгодишен период пълните разходи по ваксинация се изплащат, а за двагодишен период ползите са по-високи от разходите (*Савова А. и съавт.*).

Анализът на качеството на живот на бъбречно трансплантирани болни спрямо тези с хронична бъбречна болест показва, че трансплантирани индивиди имат по-високо качество на живот от тези на хемодиализа, че съществува корелационна зависимост между качеството на живот и разходите за фармакотерапия, а повишаването на разходите за терапия довежда до по-добра самооценка на качеството на живот (*Георгиева С.*). Факторите, които повлияват разходите за лечение, са възраст, на която е извършена

ОЦЕНКА НА ЗДРАВНИТЕ ТЕХНОЛОГИИ В ОНКОЛОГИЯТА

трансплантацията, и продължителност на живот с алографта.

Икономическите анализи в областта на редките болести са много трудни поради малкия брой на засегнати индивиди и високи цени на лечение. Новите лекарства за редки болести са неатрактивни за производителите и стойностно неефективни за платците, но са жизнено важни за болните. Индивидуалните различия в терапията често довеждат до значителни отклонения в средната стойност на лечение по региони, както е показано при лечение на лимфом (Златарева А.) (Фиг. 5).

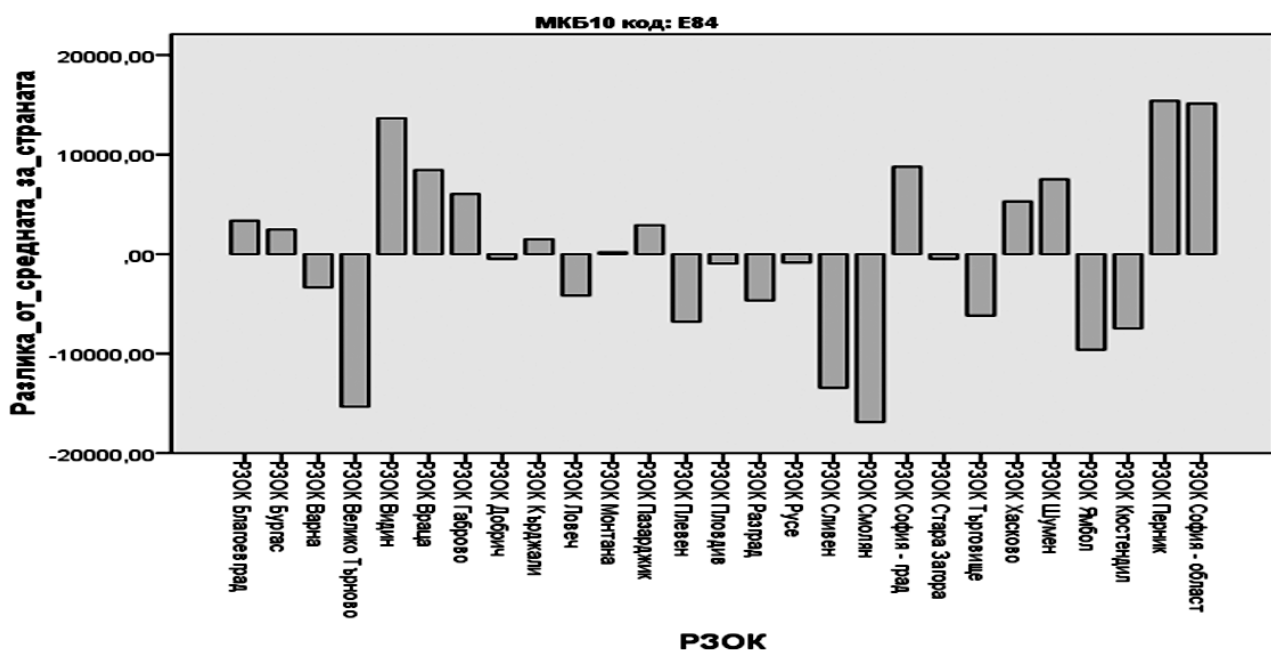
В работата на Камушева М. и съавт. са изчислени разходи за лечение на болни с хронична миелоидна левкемия (ХМЛ) у нас, както и са сравнени постигнати терапевтични резултати при използване на тирозинкиназни инхибитори (ТКИ). Те потвърждават, че *imatinib*, който е стандарт за лечение на ХМЛ, е стойностно-ефективен за българската система на здравеопазване, както и че новите ТКИ имат повече дългосрочни ползи.

Костовски А. и съавт. сравняват терапевтични резултати и разходи при лечение

на хронична лимфатична левкемия (ХЛЛ) преди и след въвеждането на тест за чувствителност на клетъчните линии към налични лекарствени продукти. Въвеждането на предварителен МТТ тест за чувствителност на клетъчните линии към лекарствени продукти подобрява терапевтичния отговор и спестява средства на лечебните заведения.

Чуждестранни публикации за НТА при овариален карцином

В България липсват данни за оценка на здравни технологии при лечение на овариален карцином (ОК), поради което потърсихме данни в литературата и представяме някои от работите в тази област. В работата на Main C, et al. са обобщени и сравнени рандомизирани клинични проучвания (РКП), публикувани в 17 научни база данни, за клиничната ефективност на *PLD*, *topotecan* и *paclitaxel* и е направена икономическа оценка на стойността им ефективност за периода 2000-2004 г. Проучени са общо 2 542 заглавия и са



Фигура 5. Регионални различия в стойността на лечение на лимфом.

намерени 9 рандомизирани клинични проучвания. Сравнявани са алтернативите PLD спрямо *topotecan*, *topotecan* спрямо *paclitaxel* и PLD спрямо *paclitaxel*, *paclitaxel* спрямо комбинация от *cyclophosphamide*, *doxorubicin* и *cisplatin* (CAP). PLD е стойностно-ефективен в сравнение с монотерапия с *topotecan* и *paclitaxel*. За платина-сензитивни пациенти на комбинацията от *paclitaxel* и *carboplatin* е стойностно ефективна.

В препоръките на U.S. Preventive Services Task Force за скрининг на ОК се казва следното: “не съществуват доказателства, че използваните методи СА125, ултразвук и преглед на таза намаляват смъртността от овариален карцином.” Съществуващите доказателства показват, че скринингът може да открие начален ОК, но не снижава смъртността. Отчита се ниска честота на ОК (около 17 на 100,000) и затова скринингът има малка полза. При жени със среден риск позитивната предиктивна стойност на абнормен тест СА125 в най-добрия случай е около 2% (т.е. 98% от жените с позитивен тест нямат карцином). Позитивната предиктивна стойност на скрининга при жени с висок риск е по-добра. Например доживотната вероятност за развитие на ОК нараства от 1.6% при 35-годишна жена без семейна история на болестта до около 5%, ако тя има една близка, и на 7%, ако има две близки с ОК. Ако лечението повлиява смъртността, тогава жените с висок риск ще имат повече ползи за снижение на смъртността.

Заклучение

Навлизането на постиженията на други науки (икономика, статистика, епидемиология) и на нови технологии в медицината допринася много за подобряване на диагностиката и лечението. Медицината е комплексна наука, в която търсенето на всестранно обяснение на феномените може да допринесе повече, отколкото фокусирането само върху един от техните аспекти.

ЛИТЕРАТУРА

1. Петрова Г. и съавт. Фармакоикономика. Инфофарма, София, 2014 г.
2. Drummond M. et al. Methods for the economic evaluation of health care programs. 3rd edition. Oxford University Press. 2005
3. Боянов М., В. Вълков, О. Хенриксен, Г. Петрова. Моделиране на дългосрочните резултати от подобряването на лечението на захарен диабет тип 2 в България. *Ендокринология* 2011; 16 (3): 131-139
4. Petrova G, Anna Ivanova, Marcin Czech, et al. Liraglutide vs. exenatide in combination with metformin and/or sulfonylurea therapy in type 2 diabetes mellitus therapy in Bulgaria. A modelling study. *Compt. rend. Acad. Bulg. Sci* 2012; 64 (6): 4
5. Savova A, Guenka Petrova, Aneliya Gotseva, et al. Economic analysis 20 years after the introduction of universal HBV immunization in Bulgaria. *Biotechnology & Biotechnological Equipment* 2012; 26 (1): DOI: 10.5504/bbeq.2011.0141
6. Georgieva S, Maria Kamusheva, Dragana Lakic, Konstantin Mitov, Alexandra Savova, Guenka Petrova. The health related quality of life for kidney transplant patients in Bulgaria. *Biotechnology & Biotechnological Equipment* 2012; 26 (3)
7. Zlatareva A, Konstantin Tachkov, Milena Stoicheva, Svetla Georgieva, Georgi Momekov, Guenka Petrova. Financial Analysis of the Access to Pharmacotherapy for Rare Diseases in Bulgaria. *Modern Economy* 2014; 5: 461-467
8. Savova A, Kamusheva M., Georgieva S., Stoimenova A., Petrova G. Budget impact analysis of chronic myeloid leukemia treatment in Bulgaria. *Biotechnology and Biotechnological Equipment* 2013; 27 (1): 3595-3598
9. Kostovski A, A. Stoimenova, M. Manova, A. Savova, G. Petrova. Therapeutic response prediction in the treatment of chronic leukaemia and possible implications for hospitals. *Compt. rend. Acad. bulg. Sci.* 2011; 64 (2): 277-284.
10. Main C, L Bojke, S Griffin, et al. Topotecan, pegylated liposomal doxorubicin hydrochloride (PLDH) and paclitaxel for second-line or subsequent treatment of advanced ovarian cancer: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2006; 10 (9): 1-132
11. Moyer VA. Screening for Ovarian Cancer: Recommendation Statement U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2012; 157 (12): 900-904

////////////////////////////////////
**ОЦЕНКА И КОНТРОЛ НА ПРИДЪРЖАНЕ КЪМ
МЕДИЦИНСКИ СТАНДАРТИ, ОСНОВАНИ НА
ДОКАЗАТЕЛСТВА**
ЧАСТ I: ОСНОВНИ ПРИНЦИПИ И МЕТОДОЛОГИЯ
////////////////////////////////////

доц. д-р Златица Петрова, дм¹

д-р Надя Димитрова, дм²

¹Катедра *Здравна политика и мениджмънт*, Медицински университет – София

²Национален раков регистър, СБАЛО – София

ОЦЕНКА И КОНТРОЛ НА ПРИДЪРЖАНЕ КЪМ МЕДИЦИНСКИ СТАНДАРТИ, ОСНОВАНИ НА ДОКАЗАТЕЛСТВА

ЧАСТ I: ОСНОВНИ ПРИНЦИПИ И МЕТОДОЛОГИЯ

доц. д-р Златица Петрова, дм¹

д-р Надя Димитрова, дм²

¹Катедра Здравна политика и мениджмънт, Медицински университет – София

²Национален раков регистър, СБАЛО – София

ОБЗОР

Статията е композирана в две части. Първата част представлява литературен обзор и система от индикатори, даващи възможност анализът и оценката да се извършват по единна методика. При разработването са използвани модели от проекта “Здравни индикатори на СЗО”, опита на здравните системи в Европа и света, Организацията за икономическо сътрудничество и развитие – ОИСР, здравните показатели в Европейски съюз (EUROSTAT) и показатели по проекта EUPHORIC.

Втората част описва модели на терапевтично поведение и собствени резултати от лечението при пациенти с овариален карцином (ОК) в България. Направен е опит използваните индикатори да са съобразени както с приетите медицински стандарти, така и със специфичните особености в организацията на медицинското обслужване в България и достъпната информация. Освен като степен на придържане към стандарти, на оценка подлежат и резултатите от спазването им, което изисква 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.

Увод

Когато се обсъждат стандарти в медицината, в широката рубрика се разбира: практически ръководства или клинични протоколи, включително и клинични пътеки, административни процедури или стандартни оперативни про-

цедури, продуктови спецификации или стандарти за представяне. Практическите ръководства, понякога наричани *клинични протоколи* или *практически параметри*, дефинират как да се изпълняват клиничните процеси (например антеналните грижи).

Видове ръководства – дефиниции

Ръководствата се дефинират като, “систематично разработвани твърдения, които помагат на лекарите за вземане на решения относно пациентите, за необходимата грижа при специфични клинични обстоятелства”. Идентифицирани са пет различни вида ръководства: (1) ръководство за най-добра практика: “систематично разработени твърдения за подпомагане на лекаря и пациента при вземането на решения относно подходящи здравни или инвалидни грижи при специфични обстоятелства, като се вземат предвид доказателствата за ефективност”; (2) протокол: „специфични ръководства, които трябва да бъдат следвани детайлно с минимална промяна”; протоколните ръководства се използват във високорискови сфери (например реанимация) или когато законите регулират практиката (например в съдебна психиатрия); (3) ръководство, основано на консенсус: най-често срещана форма на ръководство, разработено от група експерти, постигнали консенсус; (4) ръководство, основано на доказателства: разработен след систематично възстановяване и оценка на информация от литературата; (5) ръководство, основано на изрични доказателства: разработено е като ръководство, основано на доказателства, но също така осмисля здравните резултати (преимущества, вреди, употреба и разходи) след промяна на практиката върху определено население”¹

Система за подкрепа на клиничните решения (СПКР)

„Идеалната” здравна система за XXI век наскоро бе определена като основана на доказателства, фокусирана върху паци-

ента и ориентирана към системата (Институт по Медицина, ИОМ 2001). Системата за подкрепа на клиничните решения (СПКР) е определена като софтуер, който интегрира информация за характеристиките на отделните пациенти и компютъризираното знание с цел да се генерират специфични оценки и препоръки за пациента, за да се подпомогне лекаря и/или пациента при вземане на клинични решения.

Процесът за разработване на стандарти е непрекъснат и те трябва периодично да се разглеждат, ревизират и ако е необходимо, да се променят, за да съществува увереност, че са актуални. В разработването на ръководства и в създаването на стандарти трябва да участват медицински специалисти от всички нива. Участието на широк кръг хора създава съпричастност към качеството и след това участниците с по-голяма вероятност сътрудничат при внедряването и поддържането му на практика.

След като са определени ръководства, стандартни оперативни процедури и стандарти за представяне, от изключително значение е тяхното разгласяване и промотиране. Осигуряването/повишаването на качеството поставя ударение върху системата, процеса и резултатите от всички функции на здравеопазването, докато практиката, основаваща се на доказателства, акцентира върху осигуряване и използване на доказателства, клинична информация, основана на изследователска работа.^{2,3}

Днес практиката, базирана на доказателства, е съчетание от най-добрите научни доказателства с клиничната експертиза и правата на пациента. Най-често използвани подходи за синтез и интерпретиране на резултати от първични проучвания е изготвяне на системни прегледи и изработване на указания, основаващи се на най-добрата практика. Стремешът е да се приближи медицината, основана на доказателства (МОД), по-близо

ПРИДЪРЖАНЕ КЪМ МЕДИЦИНСКИ СТАНДАРТИ, ЧАСТ I

до практикуващите. Указанията за клинична практика (УКП) се определя като „статистически разработено изложение в помощ на практикуващи и пациенти за вземане на решение по отношение здравеопазването при специални клинични обстоятелства”. Те са създадени със следните цели: (1) подобряване качеството на здравеопазването – с приложения, изразени в подобрене на здравните резултати при пациенти; (2) намаляване използването на ненужни, неефективни или вредни интервенции; (3) улесняване на лечението на пациенти при максимални шансове за успех, при минимален за тях риск и на приемлива цена.

Разработените до момента пет клинични ръководства, основани на доказателства, се базират на вече утвърден опит на разработени клинични ръководства от национални експертни бордове на конференциите *МОРЕ* (Мултидисциплинарни Онкологични Разговори и Екстракти) 2010, 2011, 2012, 2013 г.: *Поведение при белодробен карцином, Поведение при колоректален и анален карцином, Поведение при простатен карцином, Поведение при невроендокринни тумори и Поведение при карцином на гърда*. Методологически тези ръководства представляват съчетание на Ръководство, основано на консенсус, и ръководство, основано на доказателства.

Таблица 1. Видове оценки (компоненти на оценка), съдържание, определения и описание.

Видове оценки и области на изследване	Съдържание, определения и описания
Разработване и въвеждане на модел	
1. Целесъобразност на модела – оценка на теорията, концепцията и структурата	Документирани на модела със структура и функция, предназначени да отговорят на поставените цели и задачи; съответствието му с най-добрите практики в тази област; обосновка на основните характеристики и организационна структура.
2. Ефикасност и ефективност от прилагане на модела – оценка на прилагането	Включва съответствието на прилагания модел с проектирания; добре или зле е приложен модела и приема ли се той от здравния персонал и други ключови участници в здравеопазването система.
Функционалност на модела – оценка на процеса	
3. Предоставяне на подходящи грижи	Това се отнася до оценка на степента, до която има достатъчно персонал, който да се грижи; предоставянето на грижи се извършва по последователен начин и в съответствие с документирани политики и процедури.
4. Непрекъснатост и координация на здравните грижи	Колко добри са тези грижи и как предоставянето им се координира в рамките на съставните части на континуума.
5. Компетентност на персонала	Включва компетентност, професионална квалификация, знания, умения и опит на здравния персонал в управлението и предоставянето на здравни грижи.

Ефективност на модела – оценка на резултатите	
6. Достъпност на услугите	Отнася се до това как пациентите получават достъп до услуги, необходими за решаване на здравен проблем, с вид, обем, своевременност, равнопоставеност, безопасност, социална приемливост и радикалност, удовлетворяващи пациентите и водещи до поддържане и подобряване на здравето.
7. Качество на услугите	Възприятия на пациентите за качеството на предоставяните услуги или за степента на удовлетвореност от тях.
8. Ефективност на разходите	Съотношение между разходи и резултати.
9. Здравни последици	Въздействие върху популация или определени групи от населението.
10. Устойчивост	Как и колко време моделът може да работи в бъдеще време.
11. Ресурси	Работна сила, оборудване и финансови средства.
12. Управление	Как се управлява системата/проектът и каква е здравнополитическата визия за поддържане, осигуряване на устойчивост и развитие или промяна.

Видове оценки – определение, съдържание, описание

Оценката на медицински стандарти, основани на доказателства, би следвало да се извършва цялостно и да съдържа едновременно оценки на структура, ресурси, процеси и резултати. Цялостната оценка на една здравна система, програма, стандарт, модел и др. съдържа четири компонента или оценки^{19, 21}: (1) оценка на теорията и концепцията на разработения модел; (2) оценка на прилагане на модела (оценка на изпълнение или практическо приложение); (3) оценка на начина, по който моделът работи (оценка на процеса или функцията); (4) оценка дали конкретният модел трябва да продължи да функционира в съществуващия си вид, да се

коригира и оптимизира, или да се промени основно (оценка на резултатите и стратегическото бъдеще).

Избор на показатели за измерване, оценка и сравнение

Показателите представляват инструменти, използвани за измерване на параметри, свойства или явления. По-специално, показателите за структура, процеси и резултати в областта на здравеопазването позволяват да се измерват ефектите, които определени медицински и/или немедицински дейности оказват върху здравето на дадено население или на отделен пациент. По тази причина те са необходим инструмент

ПРИДЪРЖАНЕ КЪМ МЕДИЦИНСКИ СТАНДАРТИ, ЧАСТ I

Таблица 2. Видове оценки, области на изследване и общи въпроси.

Видове оценки и области на наблюдение	Общи въпроси
1. Целесъобразност на модела/стандарта – оценка на теорията, концепцията и структурата	Разработването и документацията за модела/стандарта ясна и изчерпателна ли е? Съответен ли е моделът с предвидените цели и обосновка? Съответства ли дизайнът на целите и задачите на модела/стандарта и с най-добрите практики? Кои са ключовите характеристики на модела/стандарта? Каква е организационната структура на модела/стандарта? Какво е разпределението на разходите или елементите на бюджета на модела/стандарта?
2. Ефикасност и ефективност от прилагане на модела/стандарта – оценка на прилагане	Изпълнява ли се моделът/стандартът в границите на очакваната времева рамка? Съответства ли описанието на модела/стандарта със здравната политика? Има ли промени в дизайна на модела/стандарта по време на прилагането му? Приема ли се добре моделът от персонала и мениджърите? Има ли промяна във функциите на хората и как са повлияни човешките ресурси от въвеждане на модела/стандарта? Как специалистите и мениджърите оценяват успеха на модела/стандарта?
3. Предоставяне на подходящи грижи	До каква степен е предоставянето на грижи в съответствие със здравната политика на страната? До каква степен медицинският персонал е на адекватни нива, за да извърши необходимата работа?
4. Непрекъснатост и координация на здравните грижи	До каква степен се осигурява координация, приемственост и непрекъснатост на грижите в лечебните структури, както и с други сродни организации в полза на пациента?
5. Компетентност на персонала	Какви са данните от квалификацията на персонала и други професионални данни съобразно изискванията на описанията в областите на изследване? Съществуват ли адекватни и реални програми за квалификация, обучение и продължаващо обучение на персонала?
6. Достъпност на услугите	Има ли листа на чакащи в отделни лечебни заведения, или това е принцип на системата? В случай, че пациентите чакат, за какво време става това? Какви са данните от сравнението за време на чакане с добрите световни практики? Има ли доказателства, че полаганите усилия и предприетите мероприятия ще намалят времето за чакане?
7. Качество на услугите	До каква степен пациентите са доволни от здравните услуги, които получават? До каква степен пациентите определят здравния персонал като „грижовен” и „отзивчив”? Съществуват ли програми за управление на качеството на здравната система? Има ли редовна акредитация на модела на грижа или някаква друга форма на външно мнение, или оценка по отношение на качеството? Смятат ли участниците в здравеопазната система, че се осигуряват висококачествени здравни грижи?

8. Ефективност на разходите	Какви са данните от сравнение на разходи преди въвеждане и след това на модела/стандарта? Какви са разходите на модела/стандарта в сравнение с други сходни модели? Подобрили ли са здравните резултати с направените разходи при въведения модел/стандарт?
9. Здравни последици	До каква степен моделът е подобрил здравния статус на населението? До каква степен моделът е намалил скоростта на влошаване на здравето на населението във времето (напр. за хора с хронични болести)? До каква степен моделът е намалил използването на здравни услуги (напр. рехоспитализация или усложнения на болести)? До каква степен моделът е допринесъл за подобряване на основните здравни показатели (обща и детска смъртност, средна продължителност на живот)?
10. Устойчивост	Гарантирано ли е дългосрочно финансиране на модела/стандарта? Съществуват ли алтернативни или допълнителни източници на финансиране? Подкрепян ли е моделът от участници в системата?
11. Ресурси	Колко е количеството, какво е качеството и какво е географското разпределение на ресурсите?
12. Управление	Какъв е типът на управление на типа медицинска грижа? Адекватно ли е управлението с поставените цели? Изпълняват ли се поставените цели и задачи при съответното управление? Осигурява ли управлението ефективност на системата?

за оценяване на ефикасността на здравното обслужване, предлагано на гражданите.

Всеки добър показател отговаря на следните характеристики: (i) измеримост – лесен е за извеждане и е възможно да бъде безпроблемно възпроизведен при различни обстоятелства; (ii) значимост – свързан е с резултата, който трябва да се измери и/или представлява значителен и характерен признак; (iii) използваемост – добре подбран и комплексен (обикновено е придружен от гранични стойности, стандарти и прагове); (iv) яснота – точен, ясен и лесен за боравене; (v) разрешимост – отнася се за проблем, който може да бъде разрешен с налични средства; (vi) приемливост – приемлив от страна на потребителя, който трябва да го установи, разбере, осмисли и приложи.²

До момента няколко европейски организации препоръчват показатели за мониториране в областта на здравеопазването,

базирайки се на горепосочените основни компоненти на оценката. Показателите/индикаторите са групирани в няколко основни направления, касаещи демографска и социално-икономическа ситуация, здравни разходи, здравни ресурси, здравни дейности/интервенции, здравен статус, социално-значими болести, рискови фактори, др. Някои от тях са изложени по-долу.

Показатели (индикатори), препоръчани от Организация за икономическо сътрудничество и развитие, ОИСР (Organization for Economic Co-operation and Development, OECD). Организацията е основана през 1961 г., като неин предшественик е Организацията за европейско икономическо сътрудничество (Organization for European Economic Co-operation, ОЕЕС), създадена през 1948 г. с цел администриране на американската и канадската помощ по *План Маршал* за възстановяване на Ев-

ропа след Втората световна война. ОИСР препоръчва и ползва в своите разработки и доклади следните показатели (посочени са групите показатели и тези, съотносими към злокачествените болести): (i) здравни разходи; (ii) здравни ресурси: (а) MRI (апаратура за ядреномагнитен резонанс) единици на 1 000 000 население; (б) CT Scanner (компютър-томографски скенери) единици на 1 000 000 население; (в) мамографи на 1 000 000 население; (г) инсталации за лъчелечение на 1 000 000 население; (iii) здравни дейности; (iv) здравен статус (смъртност): (а) вероятен живот след раждане – жени, мъже и общо; (б) вероятен живот след 65-годишна възраст – жени, мъже и общо; (в) потенциални години на изгубен живот (PYLL) – всички случаи при жени и мъже; (v) хронични състояния (неинфекциозни болести); (vi) злокачествени болести: (а) случаи на смъртност, смъртни случаи на 100 000 – жени, мъже и общо; (б) болнични разходи на 100 000 население; (vii) заболявания на дихателната система; (viii) захарен диабет; (ix) рискови фактори: (а) тютюнопушене, процент от жени, мъже и възрастно население, които са ежедневни пушачи; (б) алкохолна консумация в литри на населението над 15- и повече годишна възраст; (в) наднормено тегло, процент на жени, мъже и възрастно население с $25 < \text{BMI} < 30 \text{ kg/m}^2$; (г) затлъстяване, процент на жени, мъже и възрастно население с $\text{BMI} > 30 \text{ kg/m}^2$; (д) наднормено тегло, процент на жени, мъже и възрастно население с $\text{BMI} > 25 \text{ kg/m}^2$. Изброените показатели представляват инструменти, използвани за измерване. Поспециално, показателите за резултати в областта на здравеопазването позволяват да се измерват ефектите, които определени медицински лечения и процедури оказват върху здравето на дадено население или на отделен пациент. По тази причина те са необходим инструмент за оценяването на ефикасността на обслужването, предлагано на гражданите.

Здравни показатели в Европейски съюз. Показатели, ползвани от Евростат (EUROSTAT). Проектът ЕСНІ (здравни показатели на Европейски съюз) е реализиран в рамките Програмата за обществено здраве 2003-2008 г. Резултатът е списък с 88 индикатора в областта на общественото здраве, подредени според концептуалната визия върху здравето и здравните детерминанти. Втората програма в областта на здравето (2008-2013 г.) има за цел да консолидира и разшири системата от индикатори ЕСНІ към по-устойчива система за мониторинг на здравето в Европа и да предостави сравнима информация за здравето на европейските граждани чрез разработване на здравни показатели и събиране на данни.⁴

Евростат е статистическата служба на Европейски съюз, намираща се в Люксембург, сформирана през 1953 г., за да обслужва създадената тогава Европейска общност за въглища и стомана. През 1958 г. тя се превръща в Генерална дирекция (ГД) на Европейската комисия. Ключова роля на *Евростат* е да събира, обработва, поддържа, анализира и предоставя статистически данни на Комисията и други европейски институции. Здравни индикатори, използвани от институцията, са: (1) демографска и социално икономическа ситуация; (2) здравен статус: (а) средна продължителност на живот, (б) смъртност (смъртни случаи), свързана с болести, (в) честотата на ракови заболявания, (г) очаквана продължителност на годините в здраве (Healthy Life Years, HLY), (д) очаквана продължителност на годините в здраве – други; (3) детерминанти на здравето; (4) здравни интервенции – здравни услуги: (а) скрининг на карцином на гърда, (б) скрининг за карцином на маточна шийка, (в) скрининг на карцином на дебело черво, (г) болнични легла, (д) лекари, заети с лечебна дейност в здравеопазвателната система, (е) медицински сестри, работещи

в здравеопазватната система, (ж) мобилност на здравните професионалисти, (з) медицински технологии: ядреномагнитен резонанс и компютър-томография, (и) изписани пациенти/болнични случаи по определени диагнози, (к) изписани и оперирани пациенти по определени диагнози, (л) случаи на болнични дни по определени диагнози и случаи на болнични дни по определени диагнози с осъществена оперативна процедура, (м) средна продължителност на престой по определени диагнози и средна продължителност на престой по определени диагнози с осъществена оперативна процедура, (н) избрани оперативни процедури, (о) ползване/обръщаемост към медицинска помощ, избрани групи, (п) мобилност на пациентите, (р) осигурително/застрахователно покритие; (5) преживяемост при случаи на рак; (6) равнопоставеност и достъп до здравни услуги; (7) време за чакане за избрани хирургически операции; (8) хирургични раневи инфекции и други; (9) качество на диагностика и лечение на рак; (10) здравни интервенции: промоция на здравето.

Показатели, ползвани по проект EUPHORIC. EUPHORIC е мултидисциплинарен проект, съфинансиран от Европейски съюз за периода 2003-2008 г., но също така е и мрежа, която за целите на проекта включва 15 институции от 10 различни европейски страни и Израел, един технологичен партньор (Conorzio interuniversitario per le Applicazioni di Supercalcolo per Universita e Ricerca, CASPUR) и Агенцията за научна комуникация Zadig. Основна цел на проекта е да интегрира вече съществуващ практически опит и знанието в страни, които участват в проекта (Австрия, България, Финландия, Франция, Германия, Гърция, Израел, Италия, Словашка република, Испания и Швеция), със следните задачи: (1) да установи възможността за разработване на общи показатели за резултати в областта на здра-

венопазването, валидни в цяла Европа; (2) да оцени количествено показателите за резултати на избрани медицински дейности, като разработи стандартизирана методология въз основа на изчерпателна информация за показателите на резултати и проучването на валидността на събрани данни при рутинна работа; (3) да предостави обективна и прозрачна информация от високо качество, която да бъде лесно достъпна за потребителите; (4) да обменя информация за качеството на стандартите, добрите практики и ефикасността в областта на общественото здраве; (5) да открие общите елементи за целия Европейски съюз за изграждане на съвместна платформа, която да насърчава достъпа до добри практики за всички европейски граждани.

Основната задача на проекта е оценяване на здравните системи с цел подобряване на лечението. Показателите за резултати позволяват да се извършват сравнения между болнични структури и да се измерва ефикасността на диагностично-лечебния процес. Дълбокото убеждение на Европейския съюз, аргументирано с дейности, предприети в областта на здравеопазването, е че сравнението на нивото на обслужване на отделни болнични структури прави възможно да се определят слаби и проблемни места, а също представлява стимул за подобряване на собствените постижения.

Чрез проекта EUPHORIC се реализират следните достижения: (1) на персонала в болничните структури се предоставя ефикасен и обективен инструмент за самооценка; (2) резултатите, постигнати от отделните структури и лечебни заведения, стават публично достояние; (3) извършва се сравнение между отделни структури, което води до поощряване на здравния персонал; (4) предоставят се инструменти и механизми за институционални ръководители и мениджъри на лечебни заведения

ПРИДЪРЖАНЕ КЪМ МЕДИЦИНСКИ СТАНДАРТИ, ЧАСТ I

за избор, планиране и ползване на налични ресурси; (5) създават се референтни стойности на изпълнение на медицински процедури.

Показателите на проекта EUPHORIC са: (A) сърдечносъдови болести и хирургия; (B) злокачествени болести: (B1) карцином на гърда – относителна вероятност за оцеляване (излекуване, продължителност на живот); (B2) карцином на бял дроб – относителна вероятност за оцеляване (излекуване, продължителност на живот); (B3) карцином на дебело черво – относителна вероятност за оцеляване (излекуване, продължителност на живот); (C) инфекциозни болести; (D) други хронични болести; (E) ортопедия; (F) трансплантации; (G) спешна помощ; (H) раждане и майчинство; (I) други.

Въз основа на дейността на Експертен борд на МОРЕ 2014 *Поведение при овариален карцином* предлагаме при последващо наблюдение и придържане към медицинските стандарти, основани на доказателства, оценка и контрол на следните показатели – индикатори за диагностика и лечение, здравни дейности: (i) извършени предоперативни диагностични процедури – образно изследване (КТ или ЯМР), серумен СА125; (ii) определен хистологичен вид и грейдинг на тумора; (iii) определен стадий; (iv) проведено хирургично лечение – според изискванията за съответния стадий; (v) проведена химиотерапия – пред- или следоперативна, според изискванията за съответния стадий; (vi) проведена таргетна терапия – според изискванията за съответния стадий.

По-детайлно могат да се разглеждат и отделните видове извършени хирургични процедури (диагностични и лечебни, вкл. лимфна дисекция), както и приложените медикаменти (брой курсове, продължителност) за системна терапия, изисквани от стандарта.

Освен степен на придържане към стандартите, на оценка подлежат и резултатите от спазването им, за което като подходящи индикатори може да се използват: (A) качество на диагностиката и лечението на рак, резултати: (A1) краткосрочни индикатори: (1) усложнения до 30 дни след лечение (сепсис, тромбоемболия, сърдечносъдови, др.), (2) вътреболничен леталитет, (3) леталитет до 30 дни или до 3 месеца след лечение, (4) болничен престой, (5) стойност на лечение, (6) рехоспитализация в рамките на 1 месец; (A2) дългосрочни индикатори: (1) обща преживяемост, (2) преживяемост без болест, (3) честота на рецидиви, (4) средно време до рецидив, (5) преживяемост след лечение на рецидив, (6) клинично-биологични характеристики – остатъчен тумор след операция, кръвозагуба, продължителност на операция, наличие на асцит, серумни нива на СА125, пърформанс статус, последователност на проведени видове лечения и др.; (B) демографски, социално-икономически и структурни фактори, които трябва да се вземат предвид при оценка на резултатите от спазването на стандартите, са⁵⁻¹²: (1) възраст на пациентите, (2) обръщаемост/ползване на услуга от отделни групи, (3) време от диагностициране до начало на лечение, (4) стадий, в който е диагностицирана болестта; (5) от кого е диагностицирана – ОПЛ, специалист, БЛЗ, (6) хистологичен вид и грейдинг на тумора, (7) вид на лечебно заведение (специализирана онкологична, университетска, многопрофилна или друга болница), (8) обем дейност (брой лекувани годишно) на лечебното заведение или лекуващия екип/лекар, (9) здравноосигурителен статус на пациентите, (10) мобилност на пациентите, (11) удовлетвореност на пациентите от предоставените услуги. Индикаторите за оценка са относителни дялове (%) на пациенти, при които е изпълнен съответният аспект, от всички подлежащи.

Заклучение

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.

ЛИТЕРАТУРА

1. Грива Х, С. Христова, Т. Чолакова. Здравни индикатори, София, 2000
2. Петрова З, К. Чамов, С. Гладилков. Качество в здравеопазването – съвременни измерения и тенденции, София, 2008
3. Шипковенска Е, Л. Георгиева, Г. Генчев, П. Димитров, Й. Борисова. Приложна епидемиология и медицина, базирана на доказателства. *Делфи*, София, 2003
4. EUROSTAT, Публикации. Анализи. База данни. www.epp.eurostat.ec.europa.eu
5. De and national comprehensive cancer network compliance in advanced ovarian cancer surgDe Angelis R et al. for the EUROCARE-5 Working Group. Cancer survival in Europe in the first decade of the 21st century: results of the EUROCARE-5 study. *Lancet Oncol* 2013, Published online: 05.12.2013, [http://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)
6. 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
7. NCCN Guidelines. Ovarian Cancer Including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer. Version2. 2013. Available at: www.nccn.org
8. 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
9. Bristow RE, et al. Impact of surgeon and hospital ovarian cancer surgical case volume on in-hospital mortality and related short-term outcomes. *Gynecologic Oncology* 2009; 115: 334-338
10. Bristow RE. Predicting surgical outcome for advanced ovarian cancer, surgical standards of care, and the concept of kaizen. *Gynecologic Oncology* 2009; 112: 1-3
11. Bristow RE, et al. Cytoreductive surgery for recurrent ovarian cancer: A meta-analysis. *Gynecologic Oncology* 2009; 112: 265-274
12. 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. *Gynecologic Oncology* 2010; 118: 262-267
13. Van de Laar R, et al. External validation of three prognostic models for overall survival in patients with advanced-stage epithelial ovarian cancer. *British Journal of Cancer* 2014; 110: 42-48
14. Phippen NT, et al. Surgical outcome in a low volume military treatment facility. *Gynecologic Oncology* 2013; 131: 158-162
15. Bristow RE, et al. Adherence to treatment guidelines for ovarian cancer as a measure of quality care. *Obstet Gynecol* 2013; 121 (6): 1226-1234
16. 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
17. 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. *Gynecologic Oncology* 2007; 107: 99-106
18. Malin JL, Schneider EC, Epstein AM, Adams J, Emanuel EJ, and Kahn KL, "Results of the National Initiative for CancerCare Quality: How can we improve the quality of cancer care in the United States?" *J Clin Oncol* 2006; 24 (4): 626-634
19. Health system strengthening – current trends and challenges. Executive Board 128th session, Geneva, 17-25 January 2011, (EB128/37)
20. Healthy Development. The World Bank Strategy for HNP. Results, H. Washington DC: The World Bank, Annex L—April 24, 2007;
21. Hospitals in 27 Member States in the European Union. Country profiles, HOPE, DEXIA, January, 2009

ОЦЕНКА И КОНТРОЛ НА ПРИДЪРЖАНЕ КЪМ МЕДИЦИНСКИ СТАНДАРТИ, ОСНОВАНИ НА ДОКАЗАТЕЛСТВА

ЧАСТ II: ЛЕЧЕНИЕ НА ОВАРИАЛЕН КАРЦИНОМ

д-р *Надя Димитрова, дм¹*

доц. д-р *Златица Петрова, дм²*

¹Национален раков регистър, СБАЛО – София

²Катедра *Здравна политика и мениджмънт*, Медицински университет – София

ОБЗОР

Въпреки напредъка в диагностиката, лечението и познаването на болестта, пациентите с овариален карцином (ОК) имат сравнително ниска преживяемост. Сред основните фактори, които влияят върху преживяемостта, е и придържането към медицинските стандарти за лечение.

Цел на настоящото проучване е да се опишат моделите на терапевтично поведение при пациенти с ОК в България и да се оценят дългосрочните резултати от лечението.

Използвани са данни на Български национален раков регистър (БНРР) за регистрирани случаи с ОК, диагностицирани през периода 2009-2011 г. Сравнени са характеристики на пациенти според групите лечебно заведение (ЛЗ), провело хирургично лечение: I група: ≥ 50 оперирани средногодишно – СБАЛ по онкология – София, Университетска акушеро-гинекологична болница *Майчин дом* – София, Университетски болници в Пловдив и Плевен; II група: 20-35 оперирани средногодишно – Пета МБАЛ (София), Комплексни онкологични центрове в Бургас и Пловдив, Университетска болница *Св. Анна* – Варна; III група: < 20 оперирани средногодишно – всички останали лечебни заведения. Оценени са дългосрочните резултати от лечението – преживяемост, честота на прогресия (рецидив или метастаза) и време до прогресия. Използваните статистически методи са честотни разпределения, метод *Life table* за анализ на преживяемост, *Cox*-регресия за анализ на риск от смърт (Hazard ration, HR). Пациентите са проследени до 31 март 2014 г., към която дата са определени виталният статус и наличието на прогресия на болестта.

Резултатите отчитат участие на 2 343 пациенти. Средната им възраст е 59.2 (от 14 до 95) години. Без хирургично лечение са 340 (14.5%) пациенти, 578 (24.7%) са провели хирургично лечение в лечебно заведение с повече от 50 опе-

рации средногодишно (I група Л3), 344 (14.7%) – в лечебно заведение с 20-35 операции средногодишно (II група Л3) и 1081 (46.1%) – в лечебно заведение с по-малко от 20 операции средногодишно (III група Л3). Преобладават серозни карциноми (41.6%), случаи с неуточнен грейдинг (33.5%), неуточнен стадий (34.8%) и провели химиотерапия (57.6%). Петгодишната преживяемост е 42.3%, честотата на прогресия – 6.7%, средното време до прогресия – 19.7 (от 1.2 до 58.2) месеца. След стандартизация по възраст, морфологичен вид, грейдинг и стадий се установява, че рискът от смърт (HR) е статистически значимо по-висок за пациенти, провели само хирургия (1.4), само химиотерапия (1.3) или без лечение (2.8) в сравнение с тези, лекувани с комбинация от хирургия и химиотерапия. Обемът оперативна дейност на лечебното заведение не повлиява статистически значимо риска от смърт.

В заключение, проучването представя обща картина на модели на терапевтично поведение при пациенти с ОК в България, по стадии и групи лечебни заведения, която, заедно с анализирани дългосрочни резултати от лечението, може да се използва за оптимизиране на медицинското обслужване.

Увод

Овариалният карцином (ОК) е на пето място по честота при жените от Европа – след злокачествените болести на гърда, дебело черво, бял дроб и тяло на матка. Той заема 3.7% от общата ракова заболяемост при тях с 65 538 новозаболели за година, 13.1/100 000. Смъртността от ОК е 7.6/100 000 и с 42 704 починали през 2012 г. заема пето място сред причините за смърт от злокачествена болести при жените от Европа. В България заболяемостта и смъртността са по-високи от средните за Европа – съотв. 17.9/100 000 и 8.0/100 000 жени.^{1,2}

Въпреки напредъка в диагностиката, лечението и познаването на болестта, пациентите с овариален карцином (ОК) имат сравнително ниска преживяемост. Според последни публикувани данни за Европа петгодишната преживяемост е 38% и варира от 31% в Обединено кралство и Ирландия до 41% в Северна Европа.³ 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 петгодишната преживяемост на диагностицирани с ОК през 2000-2007 г. е 33.4% и е с около 5 процентни пункта по-ниска от средната за Европа през същия период.

Сред основните фактори, които влияят върху преживяемостта на пациентите, е и придържането към медицинските стандарти за лечение – факт, който мотивира онкологичните общества по света да разработват, актуализират и да следят за спазването на стандарти за диагностика и лечение, основани на доказателства.^{4,5} Придържането към приетите стандарти зависи от здравната политика, опита и мотивацията на лекарите, сътрудничеството от страна на пациенти и наличието на необходими ресурси.

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.⁶⁻⁸ Индикаторите

ПРИДЪРЖАНЕ КЪМ МЕДИЦИНСКИ СТАНДАРТИ, ЧАСТ II

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: (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 според стандарта. Индикатори за оценка са относителните дялове (%) на пациенти, при които е изпълнен съответния аспект, от всички подлежащи.⁹⁻¹³

Освен степен на придържане към стандарти, на оценка подлежат и резултати от спазването им, за което, като подходящи може да се използват: (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.⁹⁻¹⁶

Фактори, които влияят и трябва да се вземат предвид при оценка на резултати от спазване на стандартите, са: (1) възраст на пациентите; (2) стадий, в който е диагностицирана болестта; (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 лечебно заведение или лекуващ екип/лекар; (8) здравноосигурителен статус на пациентите; (9) демографски и социалноикономически фактори; (10) достъп, мобилност на пациентите.⁹⁻¹⁵

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

Източници на информация за изчисляване на индикаторите, както и за анализ на резултатите от спазване на стандарта за лечение, са медицинските документи на пациента, включително епикризи, резултати от изследвания, извадки от оперативен протокол, протоколи с решения на онкологични комисии и др. Част от информацията може да бъде получена и от болнични информационни системи, от здравно-осигурителни фондове, анкети, клинични база данни и ракови регистри. Всеки от тези източници има своите предимства и ограничения, затова се цели комбинация от тях за осигуряване на възможно най-пълни и точни данни.

Цел

Целта на настоящото проучване е да се опишат моделите на терапевтично поведение при пациенти с ОК в България и да се оценят дългосрочните резултати от лечението.

Материали и методи

Използвани са данни на Български национален раков регистър (БНРР) за регистрирани случаи с ОК, диагностицирани през периода 2009-2011 г. БНРР поддържа национална база данни за пациенти със злокачествени болести от цялата страна. Информацията е структурирана в над 85 отделни характеристики (за пациент, злокачествена болест и лечение), което позволява използването ѝ за различни епидемиологични проучвания и анализи. Данните в БНРР са с добро качество по отношение на сравнимост, пълнота и валидност.²

В проучването са анализирани следните характеристики на пациентите, изразени като относителен дял на случаите с: (1) определен хистологичен тип, грейдинг на тумора и стадий на болестта; (2) проведено лечение – хирургично, химиотерапия, таргетна терапия, лъчелечение и комбинациите от тях. За оценка дългосрочните резултати от лечението са анализирани следните индикатори: (1) обща преживяемост, (2) честота на прогресия на болестта (рецидив или метастаза), (3) време до прогресия (рецидив или метастаза). Фактори, които са взети предвид при оценка на дългосрочните резултати от лечението, са: (1) възраст на пациентите – под и над 60 г.; (2) хистологичен вид на тумора – серозен, муцинозен, ендометриоиден, светлоклетъчен, аденокарцином, други морфологични видове (неуточнени карциноми, тумори на полова връв-стромални, герминативноклетъчни тумори и други редки видове), тумори без

морфологична диагноза; (3) грейдинг на тумора – първа, втора, трета плюс четвърта степен и неуточнен; (4) стадий, в който е диагностицирана болестта – първи, втори, трети, четвърти и неуточнен, определени по TNM¹⁷; (5) лечебно заведение, провело хирургичното лечение – групите са дефинирани според средногодишен брой оперирани пациенти с ОК: (i) I група: ≥ 50 оперирани средногодишно – СБАЛ по онкология – София, Университетска АГ болница *Майчин дом* – София), Университетски болници в Пловдив и Плевен; (ii) II група: 20-35 оперирани средногодишно – Пета МБАЛ – София, Комплексни онкологични центрове в Бургас и Пловдив, Университетска болница *Св. Анна* – Варна; (iii) III група: < 20 оперирани средногодишно – всички останали лечебни заведения.

Използваните статистически методи са: честотни разпределения, *Life table* метод за анализ на преживяемостта, *Cox*-регресия за анализ на риска от смърт (Hazard ration, HR).

Пациентите са проследени до 31.03.2014 г., към която дата са определени виталният статус и наличието на прогресия на болестта (рецидиви и метастази).

Резултати

В БНРР към 01.06.2014 г. са регистрирани 2 418 пациенти с ОК, диагностицирани през периода 2009-2011 г. От тях 75 (3.1%) са регистрирани само по информация от съобщения за смърт и след отстраняването им в анализа участват 2 343 пациенти. Средната им възраст е 59.2 (от 14 до 95) години. Без хирургично лечение са 340 (14.5%) пациенти, 578 (24.7%) са провели хирургично лечение в лечебно заведение с повече от 50 операции средногодишно (I група Л3), 344 (14.7%) – в лечебно заведение с 20-35 операции средногодишно (II група Л3) и 1 081 (46.1%) – в лечебно заведение с по-малко от

ПРИДЪРЖАНЕ КЪМ МЕДИЦИНСКИ СТАНДАРТИ, ЧАСТ II

20 операции средногодишно (III група Л3). Характеристиките на пациентите са представени в Табл. 1.

Сред пациентите без хирургично лечение преобладават тези над 60-годишна възраст (76.8%), без морфологично изследване (42.1%), с неуточнен грейдинг (77.4%), в стадий IV (37.4%), без проведена химиотерапия (77.9%), таргетна терапия (100%) и лъчелечение (99.4%).

Сред пациентите, провели хирургично лечение в I група Л3, 58.1% са под 60-годишна възраст, при 48.6% от тях е диагностициран серозен ОК, с най-голям относителен дял са умерено диференцираните тумори – грейдинг 2 (40.8%) и тези с неуточнен стадий (32.5%), 67.8% са провели химиотерапия, 0.9% – таргетна терапия и 3.1% – лъчелечение.

Сред пациентите, провели хирургично лечение във II група Л3, 52% са под 60-го-

Таблица 1. Характеристики на пациенти с ОК по групи лечебно заведение за хирургично лечение.

Характеристики	Без хирургично лечение		Лечебно заведение за хирургично лечение						Общо	
	N = 340		I*		II**		III***			
	брой	%	брой	%	брой	%	брой	%	брой	%
Възраст										
< 60	79	23.2	336	58.1	179	52.0	568	52.5	1162	49.6
≥ 60	261	76.8	242	41.9	165	48.0	513	47.5	1181	50.4
Морфология										
серозен карцином	43	12.6	281	48.6	189	54.9	461	42.6	974	41.6
муцинозен карцином	14	4.1	65	11.2	32	9.3	133	12.3	244	10.4
ендометриоиден карцином	2	0.6	42	7.3	2	0.6	76	7.0	122	5.2
светлоклетъчен карцином	1	0.3	13	2.2	2	0.6	21	1.9	37	1.6
аденокарцином	101	29.7	130	22.5	99	28.8	240	22.2	570	24.3
други	36	10.6	46	8.0	19	5.5	142	13.1	243	10.4
без морфологично изследване	143	42.1	1	0.2	1	0.3	8	0.7	153	6.5
Грейдинг (G)										
1	9	2.6	74	12.8	33	9.6	159	14.7	275	11.7
2	28	8.2	236	40.8	150	43.6	267	24.7	681	29.1
3, 4	40	11.8	150	26.0	118	34.3	295	27.3	603	25.7
неуточнен	263	77.4	118	20.4	43	12.5	360	33.3	784	33.5

Стадий										
1	10	2.9	111	19.2	61	17.7	182	16.8	364	15.5
2	9	2.6	37	6.4	29	8.4	77	7.1	152	6.5
3	69	20.3	168	29.1	121	35.2	244	22.6	602	25.7
4	127	37.4	74	12.8	39	11.3	170	15.7	410	17.5
неуточнен	125	36.8	188	32.5	94	27.3	408	37.7	815	34.8
Химиотерапия										
не	265	77.9	186	32.2	93	27.0	449	41.5	993	42.4
да	75	22.1	392	67.8	251	73.0	632	58.5	1350	57.6
Таргетна терапия										
не	340	100.0	573	99.1	343	99.7	1074	99.4	2330	99.4
да	0	0.0	5	0.9	1	0.3	7	0.6	13	0.6
Лъчелечение										
не	338	99.4	560	96.9	328	95.3	1056	97.7	2282	97.4
да	2	0.6	18	3.1	16	4.7	25	2.3	61	2.6

*I – ≥ 50 оперирани средногодишно; **II – 20-35 оперирани средногодишно; ***III – < 20 оперирани средногодишно

дишна възраст, при 54.9% от тях е диагностиран серозен ОК, с най-голям относителен дял са умерено диференцираните тумори – грейдинг 2 (43.6%), в стадий III (35.2%), 73% са провели химиотерапия, 0.3% – таргетна терапия и 4.7% – лъчелечение.

Сред пациентите, провели хирургично лечение в III група Л3, 52.5% са под 60-годишна възраст, при 42.6% от тях е диагностиран серозен ОК, с най-голям относителен дял са туморите с неуточнен грейдинг (33.3%) и тези с неуточнен стадий (37.7%), 58.5% са провели химиотерапия, 0.6% – таргетна терапия и 2.3% – лъчелечение.

От стадийното разпределение, представено в Табл. 1, се вижда, че с най-голям относителен дял са пациенти с неуточнен (34.8%), следвани от стадий III (25.7%) и IV (17.5%). Стадии I и II са със сравнително малък относителен дял – съотв. 15.5% и 6.5%.

Видовете лечение, проведено на пациентите според стадия, са представени в Табл. 2. Най-голяма група пациенти (52.3%) са лекувани с комбинация от хирургия и химиотерапия, 30.2% – само хирургия, 3.1% – само химиотерапия, 3.1% – други комбинации от лечения, вкл. лъчелечение и/или таргетна терапия, при 11.3% не е регистрирано проведено лечение.

Средното време на проследяване на пациентите в проучването е 46.5 (от 27.4 до 63.8) месеца. Към 31.03.2014 г. 1 244 (53.1%) от тях са починали. Петгодишната преживяемост на цялата група е 42.3%. Тя варира според отделните характеристики на пациентите (Табл. 3). С най-висока петгодишна преживяемост са пациентите под 60-годишна възраст (57.4%), с муцинозен карцином (52.6%), добре диференцирани – грейдинг 1 (74.8%), в стадий I (82.4%), провели хирур-

ПРИДЪРЖАНЕ КЪМ МЕДИЦИНСКИ СТАНДАРТИ, ЧАСТ II

Таблица 2. Разпределение на пациенти с ОК по стадий и видове лечение.

Видове лечение	Стадий I		Стадий II		Стадий III		Стадий IV		Неуточнен стадий		Общо	
	брой	%	брой	%	брой	%	брой	%	брой	%	брой	%
Хирургия + химиотерапия	190	52.2	94	61.8	367	61.0	155	37.8	419	51.4	1225	52.3
Само хирургия	152	41.8	42	27.6	142	23.6	114	27.8	257	31.5	707	30.2
Само химиотерапия	0	0.0	1	0.7	17	2.8	30	7.3	25	3.1	73	3.1
Други комбинации от лечения	12	3.3	7	4.6	24	4.0	15	3.7	15	1.8	73	3.1
Без лечение	10	2.7	8	5.3	52	8.6	96	23.4	99	12.1	265	11.3
Общо	364	100.0	152	100.0	602	100.0	410	100.0	815	100.0	2343	100.0

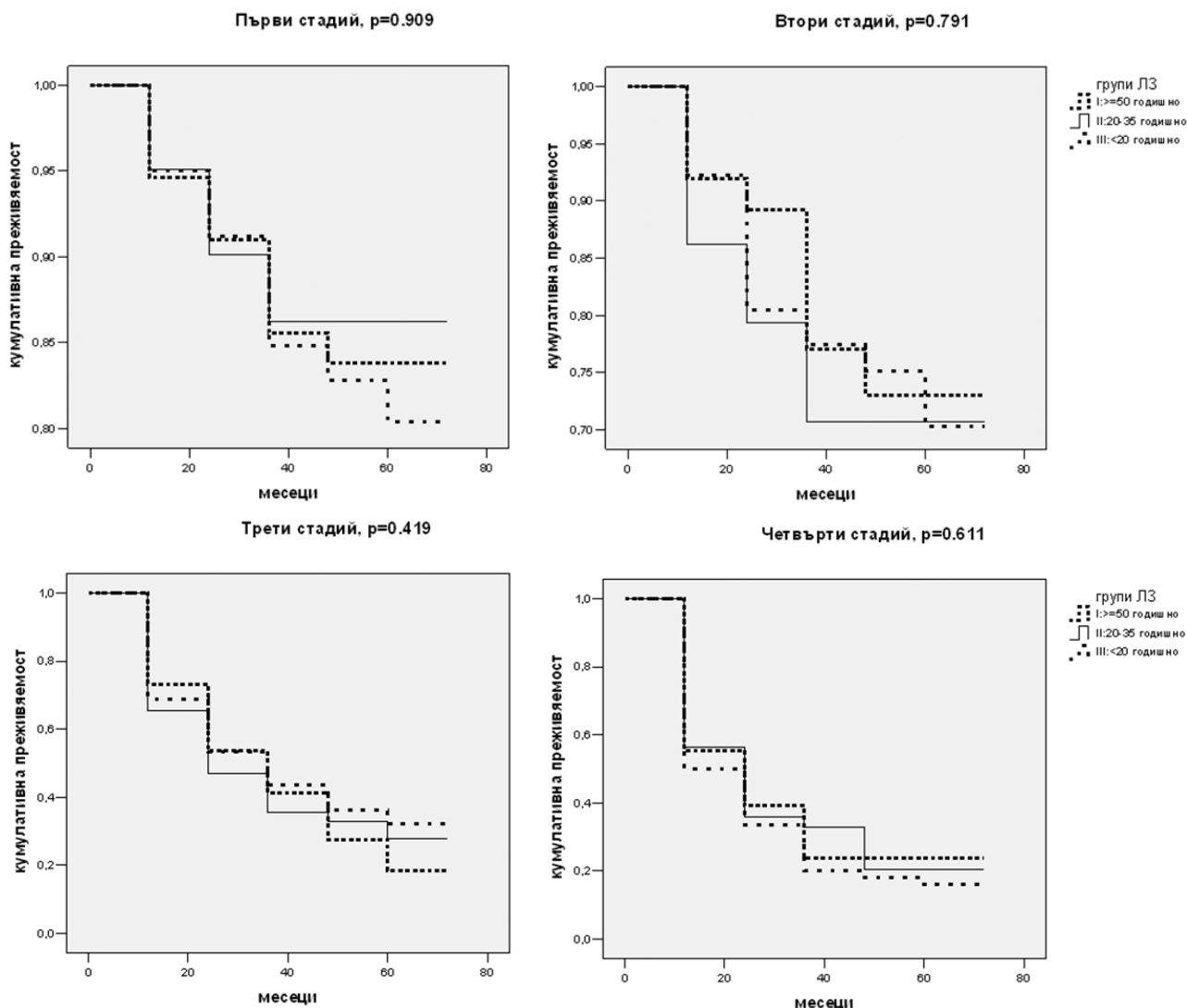
гично лечение (51.1%). Преживяемостта по стадии и групи лечебни заведения е представена на *Фиг. 1*. Не се установи статистически значима разлика в преживяемостта на пациентите, оперирани в отделните групи АЗ, за всеки от стадийте. След стандартизация по възраст, морфологичен вид, грейдинг и стадий се установи, че рискът от смърт (HR) е статистически значимо по-висок за пациентите, провели само хирургия (1.4), само химиотерапия (1.3) или без лечение (2.8) в сравнение с тези, лекувани с комбинация от хирургия и химиотерапия. Обемът оперативна дейност на лечебното заведение не повлиява статистически значимо върху риска от смърт (*Табл. 3*).

При 156 (6.7%) от пациентите е регистрирана прогресия на болестта (рецидив или метастаза) (*Табл. 3*). Най-честа тя е при < 60-годишна възраст (8.3%), ендометриоиден карцином (9.8%), грейдинг 3 и 4 (10.4%), стадий III (10.8%), провели хирургично лечение в I група лечебни заведения (9%) и с „други“ комбинации от лечения (15.1%).

Средното време до прогресия е 19.7 (от 1.2 до 58.2) месеца. Най-кратко то е при пациентите над 60-годишна възраст (18.5 месеца), без морфологично изследване (10 месеца), с грейдинг 2 (17.8 месеца), стадий II (16.7 месеца) и без лечение (10 месеца) (*Табл. 3*).

Обсъждане

Настоящото проучване описва моделите на терапевтично поведение и резултатите от лечението при пациенти с ОК в България. Характеристиките на пациентите са сравними с тези от други проучвания – средна възраст 60 години, преобладаване на серозен карцином. сравнително нисък относителен дял на добре диференцирани тумори и диагностицирани в ранен стадий.^{12, 16, 18} Препоръчителният вид лечение, осигуряващ най-добра преживяемост, е комбинация от хирургия и химиотерапия.⁵ При около половината от пациентите с ОК в България е регистриран този вид лечение, който е свързан и с най-нисък риск



Фигура 1. Преживяемост на пациенти с ОК по стадии и групи лечебни заведения за хирургично лечение.

от смърт, след стандартизация по възраст, стадий, морфология и грейдинг. Тъй като за анализ са използвани данни от популационен раков регистър, а не целенасочено събрани за проучването, възможно е ниският относителен дял на проведените химиотерапии, да се дължи на непълнота на регистрираната информация за проведена химиотерапия в база данните на БНРР. Непълнота на информацията може да съществува и при регистриране на прогресия (рецидиви и метастази) в хода на болестта. Непълнота на информацията за проведено лечение

и прогресия в хода на болестта се дължи на крайно ограничените ресурси (финансови и човешки), с които разполагат регионалните ракови регистри, отговорни за събирането на данни. Липсващата информация би могла да се допълни като се прегледат подробно медицинските досиета на пациентите, при осигуряване на допълнителни ресурси за това, при което да се опишат и други характеристики – предоперативни изследвания, вид хирургично лечение, резидуален тумор, СА125, вид химиотерапия (лекарства и брой цикли) и др., което ще позволи

ПРИДЪРЖАНЕ КЪМ МЕДИЦИНСКИ СТАНДАРТИ, ЧАСТ II

Таблица 3. Преживяемост, честота на рецидиви/метастази и време до прогресия при пациенти с ОК по отделни характеристики.

Характеристика	Петгодишна преживяемост		Риск от смърт (HR)*	Честота на рецидиви и метастази		Време до прогресия (месеци)		
	%	<i>p</i>		брой	%	средно	минимално	максимално
Възраст		< 0.0001						
< 60	57.4		0.5	97	8.3	20.5	1.2	52.4
≥ 60	27.3		1.0	59	5.0	18.5	1.3	58.2
Морфология		< 0.0001						
серозен карцином	50.5		1.0	89	9.1	20.2	1.2	58.2
муцинозен карцином	52.6		1.5	5	2.0	21.3	3.3	36.9
ендометриоиден карцином	47.7		1.5	12	9.8	19.8	1.3	47.9
светлоклетъчен карцином	48.3		1.3	2	5.4	22.8	16.2	29.3
аденокарцином	31.3		1.5	36	6.3	17.3	1.6	35.1
Други морфологични видове	42.9		1.4	10	4.1	25.1	3.3	47.2
без морфологично изследване	9.2		2.3	2	1.3	10.0	8.1	11.8
Грейдинг (G)		< 0.0001						
1	74.8		1.0	6	2.2	21.2	11.6	31.7
2	48.0		1.9	52	7.6	17.8	1.2	53.6
3, 4	30.7		2.4	63	10.4	21.3	1.3	47.9
неуточнен	34.8		2.0	35	4.5	19.7	1.6	58.2
Стадий		< 0.0001						
I	82.4		1.0	15	4.1	20.8	7.5	47.2
II	69.9		1.6	15	9.9	16.7	3.2	58.2
III	25.3		5.6	65	10.8	19.9	1.2	52.4
IV	14.5		7.1	21	5.1	17.3	1.3	43.9
неуточнен	46.0		3.5	40	4.9	21.6	1.4	53.6
Групи лечебно заведение за хирургично лечение**		< 0.0001						
без хирургично лечение	11.0		1.0	12	3.5	10.4	3.2	25.6
I	46.3		0.6	52	9.0	22.0	1.2	58.2
II	46.1		0.6	21	6.1	17.4	6.1	36.8
III	48.6		0.6	71	6.6	20.4	1.3	53.6
Видове лечение		< 0.0001						
хирургия + химиотерапия	46.0		1.0	111	9.1	20.5	1.3	58.2
само хирургия	51.1		1.4	23	3.3	22.5	1.2	47.9
само химиотерапия	13.7		1.3	7	9.6	11.7	3.2	25.6
Други комбинации от лечения	43.1		1.1	11	15.1	14.9	3.3	31.7
без лечение	10.6		2.8	4	1.5	10.1	3.3	15.3

* HR – Hazard Ratio. статистически значимите стойности са подчертани

** I – ≥ 50 оперирани средногодишно; II – 20-35 оперирани средногодишно; III – < 20 оперирани средногодишно

по-точна оценка на степента на спазване на приетите стандарти. Наблюдаваната в други проучвания разлика между лечебните заведения според обема дейност не се установява в настоящия анализ.^{9, 11, 16}

Заклучение

С наличната си информация проучването представя обща картина на моделите на терапевтично поведение при пациенти с ОК в България според стадии и групи лечебни заведения, която, заедно с анализирания дългосрочни резултати от лечението, може да се използва за оптимизиране на медицинското обслужване.

ЛИТЕРАТУРА

1. 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
2. Димитрова Н, Вуков М, Валерианова З. (ред.) Заболяемост от рак в България, 2011. Български национален раков регистър. Том XXII, София, 2013
3. De Angelis R, et al. Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: results of EURO-CARE-5 – a population-based study. *The Lancet Oncology* 2014; 15 (1):23-34
4. 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
5. NCCN Guidelines. Ovarian Cancer Including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer. Version 2.2013; Available at: www.nccn.org
6. 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
7. 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
8. 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
9. 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
10. 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
11. 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
12. Bristow RE, et al. Adherence to treatment guidelines for ovarian cancer as a measure of quality care. *Ostet Gynecol* 2013; 121 (6): 1226-1234
13. 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
14. Bristow RE. Predicting surgical outcome for advanced ovarian cancer, surgical standards of care, and the concept of kaizen. *Gyn Oncol* 2009; 112: 1-3
15. Bristow RE, et al. Cytoreductive surgery for recurrent ovarian cancer: A meta-analysis. *Gyn Oncol* 2009; 112: 265-274
16. 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
17. Edge S, Byrd D, Compton C, Fritz A, Greene F, Trotti A. AJCC Cancer Staging Manual. Seventh Edition. American Joint Committee on Cancer 2010
18. Chi DS, Eisenhauer EL, Lang J, et al. What is the optimal goal of primary cytoreductive surgery for bulky stage IIIC epithelial ovarian carcinoma (EOC)? *Gynecologic Oncology* 2006; 103: 559-564



МОРЕ
2014
ЭКСПЕРТЕН БОРД

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
І 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

КЛИНИЧНО ПОВЕДЕНИЕ ПРИ ОВАРИАЛЕН КАРЦИНОМ

Текстове за продължаващо медицинско обучение

Българска. Първо издание

Редактор: *доц. д-р Димитър Калев, д.м.*

Графичен и компютърен дизайн: *Петър Желев*

"АРТ ТРЕЙСЪР" ООД
Варна, 2014

ISBN 978-619-7094-11-4



9 786197 094114