



**УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА**

Весна Пауновић

**ПРЕОПЕРАТИВНА ПРЕДИКЦИЈА ОПТИМАЛНЕ
ЦИТОРЕДУКТИВНЕ ХИРУРШКЕ ТЕРАПИЈЕ КОД
БОЛЕСНИЦА СА ОДМАКЛИМ КАРЦИНОМОМ ЈАЈНИКА И
ЈАЈОВОДА**

Докторска дисертација

Ментор: Др сци.мед. Зоран Протрка, ванредни професор

Крагујевац, 2017. година

Садржај

1. УВОД	4
1.1. ЕПИДЕМИОЛОГИЈА МАЛИГНИХ ТУМОРА ЈАЈНИКА И ЈАЈОВОДА.....	6
1.2. МОРТАЛИТЕТ МАЛИГНИХ ТУМОРА ЈАЈНИКА И ЈАЈОВОДА.....	8
1.3. ЕТИОЛОГИЈА МАЛИГНИХ ТУМОРА ЈАЈНИКА И ЈАЈОВОДА.....	9
1.3.1. Ендокрини фактори.....	9
1.3.2. Генетски фактори.....	10
1.3.3. Егзогени фактори.....	11
1.4. ПРЕВЕНЦИЈА МАЛИГНИХ ТУМОРА ЈАЈНИКА И ЈАЈОВОДА.....	11
1.5. СКРИНИНГ МАЛИГНИХ ТУМОРА ЈАЈНИКА И ЈАЈОВОДА.....	12
1.6. ДИЈАГНОСТИКА МАЛИГНИХ ТУМОРА ЈАЈНИКА И ЈАЈОВОДА.....	14
1.6.1. Тумори јајника и јајовода.....	16
1.6.2 Туморски биохемијски маркери.....	16
1.7. ОДРЕЂИВАЊЕ СТАДИЈУМА МАЛИГНИХ ТУМОРА ЈАЈНИКА И ЈАЈОВОДА.....	20
1.7.1. Клиничко одређивање стадијума малигних тумора јајника.....	25
1.7.2. Радиолошко одређивање стадијума болести.....	25
1.7.3 Хирушко одређивање стадијума болести.....	26
1.7.4. Патохистолошко одређивање стадијума болести.....	28
1.8. ПАТОХИСТОЛОШКА КЛАСИФИКАЦИЈА МАЛИГНИХ ТУМОРА ЈАЈНИКА И ЈАЈОВОДА.....	29
1.8.1. Патохистолошка класификација малигних тумора јајника.....	29
1.8.2. Малигни тумори јајника епителног порекла.....	30
1.8.3. Неепителни тумори јајника.....	33
1.8.4. Borderline тумори јајника.....	37
1.9. ТЕРАПИЈА МАЛИГНИХ ТУМОРА ЈАЈНИКА И ЈАЈОВОДА.....	39
1.9.1. Оперативно лечење малигних тумора јајника и јајовода.....	39

1.9.2. Циторедуктивна хирургија.....	40
1.9.3. Хемиотерапија малигнух тумора јајника и јајовода.....	41
1.9.4. Радиотерапија	43
1.9.5. Хормонотерапија.....	44
1.10. ПРЕЖИВЉАВАЊЕ И ПРОГНОЗА БОЛЕСТИ	44
2. ЦИЉЕВИ ИСТРАЖИВАЊА И ХИПОТЕЗЕ.....	46
2.1. ЦИЉЕВИ ИСТРАЖИВАЊА	46
2.2. ХИПОТЕЗЕ	46
3. МЕТОДЕ ИСПИТИВАЊА	47
3.1 ПАЦИЈЕНТИ	47
3.2. ОДРЕЂИВАЊЕ СА125 И НЕ4.....	47
3.3. ИНТРАОПЕРАТИВНИ НАЛАЗ	48
3.4. АНКЕТА ОПЕРАТИВНОГ ТИМА.....	48
3.5. ПОСТОПЕРАТИВНИ ПАТОХИСТОЛОШКИ НАЛАЗ.....	49
3.6. МЕТОДЕ СТАТИСТИЧКЕ ОБРАДЕ ПОДАТАКА.....	50
4. РЕЗУЛТАТИ.....	51
4.1. ОПИС ПОСМАТРАНЕ ГРУПЕ ИСПИТАНИЦА	51
4.2. АНАЛИЗА ПОСМАТРАНИХ ФАКТОРА И ВРСТА ОПЕРАТИВНОГ ЗАХВАТА.....	53
4.3. АНАЛИЗА ПРЕДИКТОРА РАЗЛИКЕ ИЗМЕЂУ ИСПИТАНИЦА СА ОПТИМАЛНОМ И СУБОПТИМАЛНОМ ЦИТОРЕДУКТИВНОМ ОПЕРАЦИЈОМ.....	62
4.4. СЕНЗИТИВНОСТ И СПЕЦИФИЧНОСТ ПРЕДИКТОРА НЕ4 И СА125	64
5. ДИСКУСИЈА.....	71
6. ЗАКЉУЧЦИ	76
7. ЛИТЕРАТУРА.....	77
8. ПРИЛОЗИ	88
9. БИОГРАФИЈА.....	89

1. УВОД

Малигни тумори јајника и јајовода су водећи узрок смрти у гинеколошкој онкологији (1). Налазе се на шестом месту свих малигнух тумора жена, тј. на другом месту малигнух тумора гениталног тракта жена. Карцином јајовода је најређе место малигнух неоплазми, дели много карактеристика са карциномом јајника и често су груписани заједно. Последњих деценија запажен је значајан пораст инциденције овог обољења, нарочито пацијенткиња млађе животне доби. У земљама Европске Уније на 100 000 жена оболи сваке године 17, а умре 12, што их чини најчешћим узроком морталитета пацијенткиња са малигним неоплазмама. Са порастом инциденције карцинома јајника и јајовода расте и стопа смртности.

Проблем у постављању ране дијагнозе представља недостатак специфичних симптома за ову болест. Посебну пажњу карциному јајника посветила је Светска Здравствена Организација (СЗО) која је представила тзв. индекс симптома за оваријални карцином под називом OCSI (Ovarian Cancer Symptom Index): надутост, пелвични и абдоминални бол, тешкоће са варењем-осећај ситости и уринарни симптоми који се чешће јављају код оболелих жена него код здравих. Упркос свему наведеном, већина раних карцинома јајника и/или јајовода је асимптоматска болест. У 3/4 свих дијагноза ова болест се поставља код већ одмаклих стадијума код којих већ постоје удаљене метастазе.

Од свих малигнух тумора гениталног тракта жене, ни један тумор не даје тако необичну слику као карцином оваријума и/или јајовода. Он се појављују у много туморских типова, номенклатура је конфузна, класификација сложена, а ставови у вези лечења контрадикторни. Неприметан и тих раст оваријалних тумора, неприступачност оваријума при физикалном прегледу резултира високим стадијумима болести у моменту постављања дијагнозе, најчешће III и IV стадијум.

Малигна болест јајника и/или јајовода може се јавити у свим животним добима жене, од раног детињства па до позне старости, али се најчешће јавља између 40 и 60 година живота. Посебно неповољан фактор у лечењу представља чињеница да се карцином јајника и/или јајовода открива веома касно, у моменту када је болест већ унапредовала и када су мање шансе за успешније лечење ових пацијенткиња. Свега 30% пацијенткиња има дијагностиковану болест у првом стадијуму када су и могућности за излечење веће, а самим тим и повољнија прогноза болест.

Крајња дијагноза карцинома јајника и/или јајовода заснована је на патохистолошкој потврди малигнитета ткивних узорака добијених путем лапаратомије или лапараскопије. Класификација стадијума болести на основу проширености врши се према FIGO (Federation International Gynaecology and Obstetrics) класификацији тек након лапаратомије и хирушке експлорације абдоминалних органа мале карлице уз патохистолошку верификацију као и резултат цитоанализе асцитне течности или перитонеалног лавата.

Прогноза болести зависи директно од стадијума болест, при чему се користе различити терапијски модалитети. Петогодишње преживљавање пацијенткиња у првом стадијуму износи приближно 85% у случајевима када је болест ограничена искључиво на јајнике, 55% када је тумор проширен на малу карлицу, 14% када су захваћени други абдоминални органи и 4% код оних пацијенткиња код којих постоји дисеминована болест уз присуство удаљених метастаза.

Циторедуктивна хирургија је златни стандард у лечењу узнапредовалог карцинома јајника и има за циљ уклањање сваког макроскопски видљивог туморског огњишта, где је проценат петогодишњег преживљавања за ове пацијенткиње 80% (2). Због свега наведеног од изузетног клиничког значаја је постојање одређених алгоритама или процедура, које би гинекологу који се бави онколошком хирургијом омогућиле предикцију оптималне или субоптималне циторедуктивне терапије.

Скрининг биохемијским биомаркерима има за циљ постављање дијагнозе карцинома оваријума и/или јајовода у најранијем могућем стадијуму што представља најважнији могући моменат у преживљавању ове болести.

Под општим називом туморски маркери означавају се супстанце које продукује туморска ћелија или њихов настанак у организму индукован присуством малигног процеса. То су: хормони, ензими, имунокомплекси, ћелијски метаболити. Преоперативно одређивање серумских вредности СА 125 је један од најчешће испитиваних фактора који има највећу клиничку примену у праћењу одговора на примењену хемиотерапију где континуирани пораст указује на прогресију болести са специфичношћу од 100% (3).

Данас се често у клиничкој пракси користи још један туморски биомаркер, Хумани епидидимис протеин НЕ4, који је 2008. године прихватила Food and Drug Administration (FDA) и одобрила његово коришћење. Сматра се за један од најзначајнијих туморских маркера за карцином јајника. Неке студије потврђују да је НЕ4 има већу сензитивност и специфичност у односу на СА125 (4). Ипак, због бројних контраверзи које су о њему публиковане још увек је у фази евалуације.

Савремене методе клиничког испитивања којима у овом тренутку располажемо често су недовољне за откривање ових малигнух болести, резидуалне болести након терапије и рецидива. Из тих разлога је све више истраживања усмерено у правцу детекције различитих супстанци из туморских ћелија које се могу наћи у телесним течностима и циркулацији. Данас не постоји поуздан дијагностички тест или imaging техника која са сигурношћу може да диференцира малигне од бенигнух тумора јајника и/или јајовода. Оваријални тумори расту као комбинација цистичних и солидних формација, што значи да се тако отежава дијагностика. Доношење одлука се базира на клиничким прегледима, трансвагиналном ултразвуку, компјутеризованој томографији или магнетној резонанци, као и на одређивању туморских маркера у серуму пацијенткиња.

1.1. ЕПИДЕМИОЛОГИЈА МАЛИГНИХ ТУМОРА ЈАЈНИКА И ЈАЈОВОДА

Инциденција малигнух тумора јајника према последњим подацима Светске здравствене организације износи приближно 12-15 новооткривених оболелих жена на 100 000 жена годишње (5). Највећу стопу инциденције (12-17/100000) имају Северна Америка и европске земље (Пољска, Велика Британија, Чешка, Немачка, Шведска, Исланд), док је она најнижа (мања од 7/100000) у азијским (Кина, Јапан) и северноафричким популационим групама. (6). Последњих деценија примећен је пораст инциденције овог обољења, нарочито код пацијенткиња млађе животне доби.

Ови подаци показују различитости у односу на географску дистрибуцију, у односу на расну диференцијацију, као и у односу на факторе ризика. Учесталост малигнух тумора јајника, у сталном је порасту у целом свету, и у позитивној је корелацији у односу на географску и расну дистрибуцију. У већини развијених земаља света примећено је повећање стопе инциденције малигнух тумора јајника у односу на земље са нижим социоекономским развојем. Тако је у САД према последњим подацима Националног регистра за рак, установљена стопа инциденције од приближно 20 новооткривених случајева на 100 000 жена годишње. Сличне стопе инциденције су запажене и у Шведској и Немачкој. Најнижа стопа инциденције забележена је у Кини, Индији и Јапану и износи око 4-5 оболелих жена на 100 000 жена годишње.

Постоји велика разлика у стопама инциденције између развијених и неразвијених земаља света. Највеше стопе имају Скандинавске земље и земље западне Европе, док су најниже стопе инциденције у земљама северне и средње Африке. Овакве разлике се могу

објаснити старењем опште популације као и дужим животним веком. Такође је запажен пад инциденције код жена млађе животне доби.

У погледу водећих локализација карцинома, Србија се не разликује умогоне од осталих земаља у развоју. Од карцинома јајника годишње у Србији у просеку оболи 820 и умре 420 жена (6). Карцином јајника је шеста водећа малигна локализација у оболевању (5,0%) и седма у умирању (4,6%). Последњих деценија у нашој земљи запажен је пораст укупне инциденције, као и инциденције жена млађе животне доби. Укупно петогодишње преживљавање у Србији за период од 15 протеклих година износи 45%, што је 10% више у односу на пре 30 година, захваљујући хирушком лечењу у комбинацији са хемиотерапијом (деривати платине и таксански препарати). Међу женама у Србији карцином јајника је шеста водећа локализација у оболевању (5%) и седма у умирању (4,6%). Широм света две трећине жена оболи а више од половине умре од карцинома јајника пре 65. године живота. Обољевање и умирање од овог карцинома расте са узрастом а већина оболелих и умрлих има више од 40 година (7). Током 2010. године у Србије се преко 70% смртних исхода од карцинома јајника десило пре 65. године живота. Последњих година уочено је померање врха према млађим узрастним групама жена до 30. године старости. У периоду од 1999. до 2010. године, у Србији је од рака јајника забележен пораст стандардних стопа оболевања за 12,9% (од 9,3/100 000 до 10,5/100 000) и умирање за 19,6% (од 4,6%/100 000 до 5,5/100 000) (8, 9). У рангирању малигнух тумора у Србији заснованом на годинама живота коригованим за неспособност (disability adjusted life years, DALY), карцином јајника се у 2008. години налазио на петом месту (4,8%) (10).

Од свих малигнух тумора код жена у свету са 3.643,671 DALY-ја, оптерећење карциномом јајника било је на шестом месту (4,3%). Ако се болест открије и лечи пре него што се прошири ван примарне локализације, петогодишња релативна стопа преживљавања износи 92%. Међутим, само 15% свих карцинома јајника открива се у раној фази. Преживљавање је веће код жена млађих од 65 година него код старијих и знатно варира у зависности од морфолошког типа карцинома јајника, општег здравственог стања оболеле особе и стадијума раширености малигне болести у време постављања дијагнозе (11, 12). Примарни карцином јајовода је неуобичајан тумор који чини 0,14-1,8% женских гениталних малигнитета. До сада је описано 1200 примарних карцинома јајовода који је веома редак: 1/3 се дијагностикује у стадијуму I, 1/3 у стадијуму II, док се 1/3 дијагностикује у стадијуму III и IV. Теоретска инциденција примарног карцинома јајовода је од 3-3,6 на 1000000 жена годишње. У Сједињеним Америчким Државама инциденција примарног карцинома јајовода

је 0,41 на 100000 жена, што је слично као у неким европским земљама (Немачка 0,3%, Финска 0,5%).

Најризичнија група жена је старости између 60 и 69 година, односно, просечна старост у којој се јавља је 57 година. Чешће се јавља код жена нижег паритета и беле расе. Две трећине пацијенткиња су у постменопаузи. За разлику од карцинома јајника, карцином јајовода се у већем проценту открива у раним стадијумима болести (преко 60% у стадијумима I и II). Ретко се дијагностикује преоперативно, стопа петогодишњег преживљавања је веома ниска и износи 22-57% (13, 14, 15). Аденокарцином јајовода је најчешћи хистолошки тип и сматра се да примарно настаје у тубарном епителу (14). У скорашњим истраживањима се наводи да је фимбријални епител јајовода, место порекла неких епителијалних карцинома оваријума високог хистолошког градуса. За епителијални карцином јајника са свакако најмалигнијим потенцијалом у односу на остале хистолошке типове, дуго се сматрало да настаје од површинског слоја епитела јајника (16). Накнадне студије сугеришу да велики број карцинома јајника највероватније настаје из секреторних епителних ћелија на фимбријама јајовода (17, 18).

1.2. МОРТАЛИТЕТ МАЛИГНИХ ТУМОРА ЈАЈНИКА И ЈАЈОВОДА

Карцином јајника и јајовода, упркос напретку у лечењу, још увек представља највећи проблем због касне дијагнозе и високе стопе морталитета, иза карцинома дојке, карцинома грлића материце, карцинома плућа и карцинома тела материце, док се у односу на процентуалну структуру броја умрлих жена налази на осмом месту. Убрајају се међу шест најчешћих малигних болести у женској популацији. Процењује се да ће се до 2030. године број жена оболелих и умрлих од карцинома јајника увећати за приближно 60%, а стопе морталитета ће и даље бити веће у развијеним (5,1/100 000) него у неразвијеним (3,1/100 000) земљама света. Број жена са карциномом јајника које преживе пет или више година од краја прошлог века је у порасту и сада износи око 44% у САД. (11, 12). Висока стопа морталитета узрокована је непостојањем скрининг методе, отсуством ране симптоматологије овог обољења, као и немогућношћу детекције високоризичних група жена.

Последњих година покушава се са увођењем различитих дијагностичких процедура, како би се побољшала рана дијагноза ове малигне болести. Добијени подаци су и даље поражавајући, јер ни једна софистицирана имиџинг техника није у могућности да открије болест у премалигној фази или бар у раном стадијуму када је болест излечива. Смањити

морталитет малигнух тумора јајника и јајовода подразумева два приступа: унапређење терапијских модалитета и побољшање метода ране дијагностике.

1.3. ЕТИОЛОГИЈА МАЛИГНИХ ТУМОРА ЈАЈНИКА И ЈАЈОВОДА

Етиологија малигнух тумора јајника, као и код малигнух тумора јајовода и других локализација, је непозната али су познати могући фактори ризика који до њих доводе. Примарни карцином јајовода се не налази тако често, знатно чешће од њега се налазе метастатске промене. Тачан узрок настанка ових промена није у потпуности познат. Бројне епидемиолошке студије су показале да малигни тумори јајника, дојке и ендометријума у породици, су у уској повезаности са настанком болести (19). Последњих деценија у светлу генетских истраживања, доказано је да је малигна болест јајника и јајовода наследна и да је повезана са настанком генских мутација. Изоловани мутирани гени BRCA1 и BRCA2 поткрепили су ова истраживања. Фактори ризика за настанак малигнух тумора јајника могу се поделити на генетске и оне који то нису.

Епидемиолошке студије наводе три групе могућих фактора ризика: ендокрини, генетски и егзогени фактори.

1.3.1. Ендокрини фактори

Као најчешћи могући фактори ризика који се доводе у везу са настанком малигнух тумора јајника и јајовода помиње се паритет, дојење, употреба оралних контрацептивних средстава и индикција овулације. Епидемиолошке студије показале су да су жене које су прву трудноћу и порођај имале пре 25. године живота, које су употребљавале контрацептиве и/или дојиле, имале од 30% до 60% мањи ризик за настанак карцинома јајника (20, 21). Насупрот томе, жене које нису рађале или су први порођај имале после 35. године живота имале су повећан ризик за настанак карцинома јајника. Скорашњи подаци сугеришу да продужена хормонска терапија естрогеном без прогестерона може да повећа ризик са појаву овог малигнитета. Хормонска супституциона терапија естрогенима или у комбинацији са прогестероном и даље представља подручје контроверзних ставова, иако су бројне студије доказале повишен ризик за настанак оваријалног карцинома код пацијенткиња на хормонској супституционој терапији, док група истраживања није нашла сигнификантан пораст инциденције. Сматра се да високи нивои прогестерона делују протективно. Претпоставља се да под дејством прогестерона долази до апоптозе оштећених премалигнух ћелија јајника и да се на тај начин смањује генеза малигнух тумора. Регенеративна способност оваријалног епитела

подстиче репарацију овулацијом индукованих оштећења генома за време лутеалне фазе менструационог циклуса, уз активацију процеса апоптозе у малигним и нормалним ћелијама јајника. Супротно је дејству естрогена који могу допринети иницијацији канцерогенезе. Комбиновани митогени ефекат естрогена уз генотоксични ефекат доводи до неопластичне трансформације нормалних површинских ћелија јајника. Претпоставља се да инхибиторно дејство естрогена на процес апоптозе има кључну улогу у туморској иницијацији и промоцији. Бројне епидемиолошке студије говоре у прилиг чињеници да мањи број овулација има протективно дејство у односу на могућност настанка карцинома јајника. Теорија непрестане овулације указује да овулацијом индукована оштећења површинског епитела јајника у фази репарације индукује генску нестабилност, која је одлучујући фактор у настанку малигнух тумора порекла површинског епитела. Употреба оралних контрацептивних средстава доводи до пада инциденције обољевања због смањеног броја овулација. Редукција ризика од настанка карцинома јајника се повећава дужином употребе истих, те се наводи да употреба оралних контрацептива дуже од десет година смањује ризик настанка за 40-50%. У поређењу са групом пацијенткиња које нису узимале оралне контрацептиве, бројне студије наводе и смањење ризика од настанка малигнитета и код оних пацијенткиња које имају позитивну породичну анамнезу (22 Morch).

1.3.2. Генетски фактори

У светлу генетских истраживања спроведених последњих година, као и на основу молекуларних истраживања, доказано је да је карцином јајника наследно обољење, претпоставља се да су генетски фактори одговорни за око 10% свих оваријалних карцинома. Наследни фактор за настанак карцинома јајника је директно повезан за мутацију BRCA гена. У две трећине случајева мутација је везана за ген BRCA 1, док је у једној трећини случајева везана за мутацију BRCA 2 гена. Доказано је да жене које имају мутирани BRCA 1 ген имају десет пута већу предиспозицију да развију карцином јајника у односу на жене које немају овај ген. Учесталост мутација BRCA 1 и BRCA 2 у општој популацији износи 1 у 280 случајева, са значајно већом фреквенцијом у јеврејским популацијама (1 у 40 случајева) (23). Породична историја карцинома јајника у првом степену сродства, укључујући и повезаност са BRCA1 и BRCA2 генотиповима, повећава ризик. (21, 24).

Бројне студије су показале да се карцином јајника јавља као херeditарно обољење, и да је условљен постојањем генске мутације у полним ћелијама. Претпоставља се да код тих жена, у приближно 90% случајева постоји предиспозиција за обољење, и да те жене имају

шансу од 90% да током живота и оболе од карцинома јајника. Позитивна породична анамнеза даје значајан допринос у процени индивидуалног ризика. У случају постојања једног оболелог члана породице индивидуални ризик се повећава на 4-5%, док је у случају постојања два члана ризик повећан на 7%. За разлику од породичног оваријалног синдрома, херeditарни синдром је знатно ређи и јавља се само у 1-5% случајева (25). Херeditерни синдром малигнома јајника је класификован у три групе и најчешћи је дојка-оваријум синдром, затим оваријални канцерогени синдром који се одликује појавом мултиплих случајева малигнух тумора јајника у оквиру једне породице и Lynch II синдром који се карактерише појавом колоректалног малигнома удруженог са ендометријалним малигномом и постојањем малигног тумора јајника. У ретким случајевима (5%) рани почетак болести уочен је у породицама у којима је дијагностикован наследни неполипозни колоректални карцином (hereditary nonpolyposis colorectal cancer, HNPCC) (26).

Према последњој препоруци Америчког удружења гинеколога, све жене које су носиоци мутираног гена BRCA 1 и BRCA 2, потребно је да једном годишње обаве гинеколошки ректовагинални и ултрасонографски преглед органа мале карлице, уз обавезно одређивање серумских вредности туморског маркера СА125. Код ових пацијенткиња, такође је препорука, да се након репродуктивног периода или након завршетка рађања изврши профилактичка оваријектомија. Друга група аутора препоручује профилактичку аднексектомију (27).

1.3.3. Егзогени фактори

Бројне су епидемиолошке студије које у обзир узимају утицај фактора спољашње средине на настанак малигнух тумора јајника, и као такве наводе могућност утицаја: неправилна исхрана (храна богата намирницама животињског порекла), гојазност, физичка неактивност, пушење. Међутим, ни један од ових фактора се не доводи у директну везу са настанком оваријалног карцинома. Засада не постоје чврсти докази да се еколошки фактори и исхрана богата масноћама животињског порекла могу повезати са развојем овог карцинома (28).

1.4. ПРЕВЕНЦИЈА МАЛИГНИХ ТУМОРА ЈАЈНИКА И ЈАЈОВОДА

Још увек постоје дилеме и нејасноће око дефинисања премалигнух лезија јајника и јајовода. Узрок овим нејасноћама лежи у чињеници да премалигне лезије нису јасно дефинисане због отежавајућих околности везаних за биопсију оваријалног и тубарног ткива.

Обзиром да не постоји начин да се патохистолошким путем верификује премалигна лезија на јајнику и/или јајоводе, у циљу превенције малигнух тумора најбитнији фактор је идентификација високоризичне циљне групе жена. Поред идентификације високоризичне циљне групе жена за настанак карцинома јајника и јајовода, потребно је идентификовати и најзначајније факторе ризика. Синдром породичног оваријалног карцинома представља циљну групу код које постоји висока предиспозиција за настанак малигнух тумора јајника и/или јајовода. Неретко, овај синдром је повезан и са настанком малигнух тумора дојке обзиром да су носиоци гена BRCA 1 и BRCA 2. Ако у породици постоји особа у првом степену сродства која је оболела од малигног тумора јајника, могућност обољавања од истог износи 1:25. Превенција малигнух тумора јајника и јајовода може да се врши на два начина: профилактичка оофоректомија и хемиопревенција. Оофоректомија може смањити ризик од карцинома јајника и јајовода, међутим, постоји резидуални ризик за настанак примарног перитонеалног карцинома. У овим случајевима препоручује се салпинго-оофоректомија (25). Хемиопревенција малигнух тумора јајника заснована је на утицају на процес канцерогенезе. У ту сврху користе се различита хемијска једињења, од којих су најчешће у употреби орални контрацептиви.

1.5. СКРИНИНГ МАЛИГНИХ ТУМОРА ЈАЈНИКА И ЈАЈОВОДА

До данас није званично прихваћена ни једна скрининг метода за детекцију карцинома јајника у генералној популацији жена (дефинисан је скрининг само у популацији жена са високим ризиком), али се интензивно спроводе многе опсежне, рандомизирани, мета-студије са циљем да се успостави и дефинише скрининг и у популацији жена са средњим ризиком. Нема валидних инструмената који могу бити коришћени за скрининг карцинома јајника у широј популацији; чак ни СА125, сам или у комбинацији са трансвагиналном ултрасонографијом, није убедљиво дијагностичко средство раних стадијума, те не може смањити морталитет од ове болести.

Савремене дијагностичке методе још увек нису довеле до открића методе која би задовољавала карактеристике скрининга и која би омогућила откривање болести у преклиничком стадијуму или детекцију болести у раном стадијуму када је болест излечива у високом проценту. Обзиром да малигна болест у раним стадијумима на дају симптоме болести, испитивања је потребно усмерити на ону популацију жена код које постоји висок ризик за настанак карцинома јајника. У односу на петогодишње преживљавање, мање од 20% пацијенткиња са узнапредовалом болешћу, у стадијуму III или IV, не преживи пет година, и

95% пацијенткиња у раним стадијумима I или II, преживи пет година од тренутка постављања дијагнозе.

Скрининг је метода која има за циљ да открије поремећеј здравља на чији се ток и/или исход може деловати. Да би нека метода имала карактеристике скрининга потребно је да задовољава следеће критеријуме: да поседује високу специфичност, сензитивност, негативну и позитивну предиктивну вредност, мора да је поуздан, једноставан за извођење, безбедан, што мање непријатан. Скрининг за карцином јајника се не може у потпуности применити, обзиром да не постоји преклиничка фаза болести у којој је могуће открити постојање малигнитета. Улога скрининга као методе детекције огледа се у детекцији промене у преклиничкој фази болести, када још није дошло до испољавања симптома болести.

Због ниске преваленције ове болести свака предложена скрининг метода мора имати минималну специфичност (сп) од 11,6% и сензитивност (сн) од > 75%, да би могла показати позитивну предиктивну вредност (ппв) од 10% и да би се избегли неприхватљиви лажно позитивни резултати. Садашње дијагностичке методе обухватају: преглед, процену симптома, имиџинг дијагностику и биохемијске маркере (29).

Две методе се налазе у употреби за рано откривање малигнух тумора јајника. Основни, примарни тест представља тумор-асоцирани антиген СА125, заснован на чињеници да тумори у раној фази доводе до биохемијских поремећаја који условљавају појаву специфичних туморских маркера. Туморски маркер СА125 је најчешће коришћен маркер у рутинској употреби. Повишене вредности овог туморског маркера могу се наћи у различитим стањима и обољењима немалигне природе, као што су миоми материце, ендометриоза, запаљенски процеси, малигни тумори других локализација. Мултимодални дијагностички приступ, уз одређивање туморског маркера СА125, повећава сензитивност, специфичност и позитивну предиктивну вредност (30). Разни други чиниоци могу да утичу на вредности овог биомаркера као што су: раса, животна доб, пушење, гојазност (31). Упркос овим добро познатим ограничењима, СА125 је најчешће проучаван биохемијски маркер за оваријални карцином. Тренутно најпрецизнији и најшире прихваћен скрининг протокол обухвата вредности СА 125 и трансвагинални доплер ултразвучни преглед (32), али не испуњава строге критеријуме Америчке организације за превенцију болести (US preventive services task force) (33). Као резултат тога, ни једно професионално удружење данас не препоручује систематски скрининг у широј популацији за карцином јајника (34). Стога, постоји велика потреба за откривањем

нових биомаркера способних за допуну СА125 а у циљу побољшања дијагностике и клиничког лечења.

Питање избора циљне групе жена засновано је на позитивној породичној анамнези и генетској предиспозицији, као и присуство оба фактора. Иако, поред идентификације циљне групе, није доказан пад морталитета од малигнух тумора јајника, препорука је за једногодишњи скрининг путем трансвагиналног ултрасонографског прегледа уз праћење туморског маркера СА 125 (35, 36). Циљна група жена, са високим ризиком за настанак карцинома јајника, кандидати су за генетско испитивање. Проспективне студије рађене у циљу превенције карцинома јајника и поред открића малигног тумора код асимптоматских жена, нису довеле до смањења морталитета (37).

1.6. ДИЈАГНОСТИКА МАЛИГНИХ ТУМОРА ЈАЈНИКА И ЈАЈОВОДА

Постављање дијагнозе оваријалног и/или карцинома јајовода представља сложен процес при чему се у обзир узима читав низ хистолошких типова малигнух тумора јајника и јајовода који су карактеристични за одређене старосне групе. Услед изостанка раних симптома болести, у 60-70% случајева се малигни тумори јајника и јајовода дијагностикују у узнапредовалом стадијуму, док се приближно 30% сличајева дијагностикују у раној фази болести. Тумори са ограниченим малигним потенцијалом (*borderline*) најчешће се јављају у перименапаузи, али и у генеративном периоду жене.

Поред клиничког прегледа пацијенткиња, у дијагностици малигнух тумора користе се различити инвазивни и неинвазивни дијагностички поступци који имају за циљ да са одређеним степеном поузданости укажу постојање и проширеност малигног процеса. За дијагнозу карцинома јајника и јајовода почиње се са детаљном анамнезом и присуством фактора ризика. Да би се поставила дијагноза болести и одредио стадијум, потребно је спровести одређени дијагностички протокол, који обухвата:

1. Анамнеза и фактори ризика - лична и породична
2. Гинеколошки преглед - бимануелни гинеколошки преглед
3. Дигиторектални преглед мале карлице
4. Палпаторни преглед абдомена, палпација супраклавикуларних и ингвиналних лимфних нодуса
5. Трансвагинални ултрасонографски преглед (УЗ)
6. Ултрасонографски преглед абдомена

7. Рентгенски снимак плућа
8. Ректоскопија и иригографија у слушају сумње на постојање цревне инфилтрације малигним процесом
9. Цистоскопски преглед код сумње на инвазију мокраћне бешике
10. Интравенска урографија
11. ЦТ или МР преглед мале карлице
12. Лабораторијске анализе
13. Одређивање туморских маркера
14. Циљана пункција цистичних оваријалних тумефакција под контролом ултразвука са цитолошком анализом пунктата
15. Лапараскопија

Дијагноза карцинома јајовода се ретко поставља преоперативно, најчешће, дијагноза се поставља на операционом столу или у патохистолошкој лабораторији. Папа размаз и узорак ендометријума су позитивни само у 0-18% тубарног карцинома (38). Хистероскопија и хистеросалпингографија могу узроковати интраперитонеално ширење малигне болести. Трансвагинали *Color Dopler* је користан, али зависи много од лекара који ради преглед. ЦТ скенер и МР су бољи и прецизнији од УЗ прегледа.

Све поменуте методе не могу заменити интраоперативну процену стадијума болести и обавезну патохистолошку потврду да се ради примарном карциному јајника или/и јајовода. Све док се хистолошким прегледом не потврди малигна природа болести, она се другим поступцима у већој или мањој мери може само претпоставити. Код карцинома оваријума и/или јајовода позитиван цитолошки налаз перитонеалног лавата или асцитне течности потврђује малигну природу болести. Остали интраоперативни дијагностички поступци имају за циљ да утврде распрострањеност болести (*“stejdžing”*) и открију присуство микрометастаза које нису видљиве голим оком. Ови поступци обухватају:

- узимање исечка са оба јајника на хистолошку анализу
- узимање исечка са јајовода ако је измењене структуре
- узимање узорка асцитне течности или лавата за цитолошку анализу
- узимање брисева у трбушној дупљи са места где се најчешће налазе метастазе (са дијафрагме, параколични и др.)
- детаљна инспекција и палпација читаве трбушне дупље и органа
- рутинско мултифокално узимање биопсија са свих суспектних места

Дијагноза тумора оваријума и/или јајовода поставља се интраоперативно (тзв. *Ex tempore* хистолошка дијагностика, која има своја ограничења), али коначна дијагноза добија се тек након операције детаљним микроскопским прегледом хирушки отклоњеног ткива.

1.6.1. Тумори јајника и јајовода

Примарни карциноми јајника чине око 4% свих карцинома код жена и има тенденцију постепеног опадања у последњој деценији. Карцином јајника је примарна дијагноза жена средње доби и старијих, са инциденцијом која расте са старењем, средња вредност година у којима се јавља је 61 година. Фактори ризика који се доводе у везу са настанком карцинома јајника и/или јајовода укључују рану менарху, мали број порођаја, касна прва трудноћа, инфертилитет, касна менопауза и породична историја болести. Орални контрацептиви, за разлику од малигнух болести других репродуктивних органа жене, у овом случају показују протективну улогу (13). Преживљавање је у директној корелацији са стадијумом болести. Укупно петогодишње преживљавање је 46%, у случају када је болест локализована 93% док је у узрапредовалом стадијуму редуковано на само 25% (39).

Карцином јајовода је најређа неоплазма гениталног тракта жене. Класификује се на следећи начин: 1. Примарни карцином јајовода (може потицати са мукозе јајовода, претходне ендометриозе, ређе од зрелог тератома), 2. метастатски карцином јајовода са јајника, утеруса или перитонеума, 3. тумор који истовремено потиче са утеруса, јајника и перитонеума. Најчешћи тип примарног карцинома јајовода је метастатски карцином који у 50% случајева потиче од јајника, 12% од материце и 4% од грлића.

1.6.2 Туморски биохемијски маркери

У светлу дијагностике малигнух тумора јајника и/или јајовода, значајан допринос дало је откриће туморских маркера, који се данас све више користе у рутинској пракси. Термин „тумор маркер“ још увек није у потпуности јасно дефинисан. Он се најчешће употребљава као ознака за промене у саставу телесних састојака које стоје у вези са присуством малигног процеса у организму. Према савременим схватањима, туморски маркери представљају супстанце настале у малигним ћелијама које могу бити излучене у телесне медије у којима се одређују различитим квалитативним и квантитативним биохемијским методама. Туморски маркери обухватају хетерогену групу једињења чије присуство, повећање концентрације или активности са великом вероватноћом указује на постојање малигног процеса у организму. Највећи број познатих туморских маркера могао би се означити припадником неке од

следећих група: антигена, хормона, ензима и протеина. Многа од ових једињења могу бити и нормални састојци здравих ћелија а стварају се у прекомерној количини и нису строго специфична јер и други пролиферативни процеси (инфламаторна обољења) могу утицати на њихову продукцију или пораст концентрације.

Користан и успешан туморски маркер требало би да испуњава следеће критеријуме: да је јасно повезан са малигним процесом, да добро корелира са туморском масом, да упућује на хистолошку врсту, локализацију тумора и стадијум болести, да поседује прогностички значај и реагује на примењену терапију. Због хетерогености ћелијских популација унутар малигних неоплазми мали број туморских маркера у потпуности одговара изнетим критеријумима. У већини случајева они показују ниску осетљивост према одређеном хистолошком типу неоплазме.

Очекивања су да туморски маркер може у погледу успешне примене у дијагностици малигних процеса, одвоји малигне од бенигну лезија, користе се у дијагнози субклиничке и рецидивантне болести (20). Присуство чак и малих количина тумор маркера у крви и урину може бити знак постојања малигног процеса у организму иако он још клинички није манифестан. Идеалан туморски маркер не постоји. Већином су недовољно сензитивни и неспецифични да би били у употреби у смислу ране дијагностике или за употребу у циљу масовног скрининга. У комбинацији више туморских маркера за одређену врсту малигног тумора, повећава се њихова укупна сензитивност. Континуирано одређивање концентрације туморских маркера у серуму и другим излучевинама у заједници са осталим клиничким и бохемијским методама може побољшати дијагностику, процену терапијског ефекта и прогнозу код малигних тумора женског гениталног система.

Најчешће проучаван и коришћен туморски маркер за оваријални карцином је СА125. Осим њега ту су и следећи туморски маркери: Са15-3, Са54-61, Са19-9, TAG72, OVX1, М-СF, карциноембрионски антиген (СЕА), уринарни гонадотропни фрагмент (UGF). Генска експресиона анализа је препознала неколико нових биомаркера за оваријални карцином, укључујући HE4 (40), простатин (41) и остеопонтин (42). HE 4 (*Human epididymis protein*) се показао као туморски маркер који највише обећава у детекцији оваријалног карцинома и скоро је одобрен од *US Food and Drug Administration* мониторинг малигне болести (43). Осим HE4, остали набројани биомаркери нису ушли у ширу клиничку употребу. Са 15-3 и Са 19-9 се користе у дијагнози малигнитета дојке и панкреаса.

1.6.2.1. Туморски маркер CA125 (Tumor asocirani antigen 125)

У циљу дијагностике и диференцијације бенигнух од малигнух тумора јајника и/или јајовода, данас се најчешће користи туморски маркер CA125, који је по хемијском саставу гликопротеин. Као гранична вредност овог туморског маркера узима се 35 U/ml, среће се код 97-99% здравих испитаника. Откривен је 1981.године од стране *Bast et al* (44, 45). Одобрен од FDA (*US Food and Drug Administration*) за детекцију карцинома јајника, повећан је само у 75% сличајева, и то посебно код серозног карцинома јајника. Није повећан код муцинозног и других оваријалних карцинома. Такође, повећане вредности овог туморског маркера су могуће и код других бенигнух гинеколошких и негинеколошких болести, бенигнух стања и упалних процеса, при чему се гранична вредност сматра око 60 U/ml, представља подручје сиве зоне, при чему у неким случајевима не постоји јасна граница бенигну-малигну. Ниске вредности нивоа CA125 у неким случајевима не искључују постојање малигнух тумора јајника и/или јајовода. И поред високе сензитивности, остаје ограничена специфичност овог маркера у детекцији малигнух тумора јајника и/или јајовода, због појаве повишених вредности истог код неких бенигнух стања (46). Из свих побројаних разлога он није погодан као скрининг метод у широј популацији за карцином јајника и/или јајовода, те се потрага за сензитивнијим и специфичнијим туморским биомаркером наставља.

Многи и различити фактори утичу на висину концентрације антигена CA125 у крвној циркулацији. Базална мембрана цистичних оваријалних тумефакција и перитонеум представљају природне препреке које спречавају продор CA125 у циркулацију. Ово објашњава постојање изразито високих концентрација у садржају бенигнух цистичних оваријалних тумефакција и релативно ниске концентрације CA125 у крви код ових пацијената. Инфилтративни раст малигнух ћелија разара ове природне препреке и омогућава улаз антигена CA125 у крвну циркулацију. После инвазије зида цисте, антиген продире у мале крвне судове или лимфни систем јајника и/или јајовода, чиме се објашњава ограничено повећање концентрације CA125 у серуму у стадијуму I и II. Перитонеум донекле поседује регулациону улогу у промету CA125 из асцита у крвну циркулацију.

Перитонеална дисеминација других тумора је праћена изразито повишеним вредностима маркера CA125. Вредност CA125 преко 1000 U/ml може указати на иноперабилни тумор. Веома високе вредности корелирају не само са стадијумом болести него и са хистолошким градусом. Код нижих стадијума болести код којих је потврђен хистолошки градус тумора I, запажен је нижа вредност CA125 у односу на исти стадијум са хистолошким

градусом тумора III. Потврђена је добра корелација овог туморског маркера у односу на стадијум болести, као и на постојање рецидивантне малигне болести. Удвостручене вредности овог маркера и или више након терапије, сигуран је показатељ постојања рецидива болести. Праћење тренда СА125 даје оријентацију о успешности терапије, природној еволуцији болести и настанку рецидива (47). Преоперативно одређена вредност маркера СА125, најчешће је у корелацији са проширеношћу малигног процеса. Високе вредности су у корелацији са величином тумора и дају смернице о могућој прогнози болести. Разлика у преоперативној вредности СА125 и постоперативног налаза, у смислу постојања повишених вредности постоперативно, упућује на постојање резидуалног тумора. Веома високе вредности у корелацији су са високим стадијумом болести и постојањем удаљених метастаза. Такође, веома високе вредности могу се наћи и код оних пацијенткиња код којих није могуће урадити оптималну циторедукцију у току оперативног лечења. Постоперативно висока вредност СА125 говори у прилог лоше прогнозе болести (47, 48).

1.6.2.2. Туморски маркер HE 4 (*Human epididymis protein*)

Међу неколико туморских маркера данас коришћених у дијагностици оваријалних тумора (СА125, HE4, AFP, β -hCG, CA72-4, CA15-3 и Creatine Kinase (СК-ВВ)), а који су повишени у 85% случајева карцинома оваријума одмаклих стадијума, све чешће је у употреби HE 4 (49, 50). Овај туморски биомаркер HE 4 је прекурзор епидидермалног секреторног протеина Е4. Овај протеин је члан велике фамилије WFDC (*whey acidic four-disulfide core*) киселих протеина са дисулфидним језгром и потврђена је његова појачана синтеза код 93% епителијалних карцинома јајника, али не и код бенигнух оваријалних тумора (51, 52) Све функције овог протеина још увек нису познате али се са сигурношћу може рећи да има велику сензитивност и специфичност као серумски маркер у детекцији неоплазми јајника и/или јајовода. (51, 49). Бројне студије (53) су истакле предност овог маркера над досада коришћеним маркерима. Када се користи сам у дијагностици раних стадијума болести добијају се добри резултати: сензитивност 72,9% и специфичност 95% (54).

Нормалне вредности HE4 (0-70pmol/L) су повећане у ткивима изван мушког репродуктивног система. Ове вредности су повећане код епителијалног карцинома јајника. Студије које су се фокусирале на корисност HE4 као биомаркера за карцином јајника и/или јајовода показују да је он повећан у преко 50% случајева ове малигне болести, код којих СА125 није повећан. Туморски маркер HE 4 такође показује већу сензитивност од СА125 у почетном стадијуму карцинома јајника и већу специфичност у поређењу са бенигнуим

оваријалним лезијама. Дијагностичка вредност HE 4 је развијена и комерцијализована од стране *Fujirebio Diagnostic Inc*, и његова употреба у пракси уведена од стране *US Food and Drug Administration (FDA)* (43). Користи се у широј популацији као и у диференцијалној дијагнози пелвичних тумора.

Упркос многобројним обећавајућим извештајима постало је јасно да HE 4 није довољно сензитиван и специфичан како би се могао користити самостално. У комбинацији CA125/ HE4 у диференцијалној дијагнози пелвичних маса у новије време се поклања већа пажња.

1.7. ОДРЕЂИВАЊЕ СТАДИЈУМА МАЛИГНИХ ТУМОРА ЈАЈНИКА И ЈАЈОВОДА

Како би се дефинисала проширеност болести и одредила прогноза, одређује се стадијум болести. Стадијум туморске болести означава фазу развоја тумора и његовог ширења. Малигни епителни тумори јајника и/или јајовода се брзо шире путем директног контакта на суседне органе (дебело и танко црево, материца, мокраћна бешика, вагина и ректум), целомским путем по перитонеуму са формирањем имплантата и асцита, а лимфогено у парааорталне, илијачне, ингвиналне, медијастиналне или супраклавикуларне нодусе. Удаљене метастазе су најчешће локализоване у плућима, јетри и плеури.

Последња ревизија стадијума малигнух тумора јајника урађена је 1996. године и препоручена је од стране *Federal International Gynecology Obstetric (FIGO)*, када је формиран Приручник за одређивање стадијума болести, по коме се стажирање заснива на налазу клиничког прегледа, као и на интраоперативном налазу, а да коначне патохистолошке анализе треба узимати у обзир тек након хирушког захвата, као и налаза цитоанализе, када су доступни.

Стадијум болести представља најбитнији прогностички фактор. Одређивање стадијума болести важно је због избора даљег терапијског плана, на основу чега се формирају и одређени терапијски модалитети лечења. У циљу одређивања степена проширености малигне болести, користи се клиничко одређивање стадијума болести, хирушко одређивање стадијума болести и као најпрецизније патохистолошко одређивање стадијума болести. Сам клинички преглед уз додатну дијагностику одређује клинички стадијум, који није довољно прецизан. Због тога се стажирање малигне болести одређује хирушко-патохистолошким путем. На основу клиничког налаза, оперативног налаза као и патохистолошког налаза сваку малигну болест разврставамо на основу степена проширености на четири основна стадијума, при чему

су много детаљније одређени рани стадијуми, али не узима у обзир метастазе у лимфним чворовима. Патохистолошки налаз чини саставни део стажирања и његова улога је кључна, јер он представља сигурну потврду болести. Саставни део сваког патохистолошког налаза представља одређивање дубине инвазије, захваћеност туморске капсуле и степен диференцијације малигних ћелија, које су такође битан прогностички фактор. Стадијуми болести се деле на подстадијуме и говоре о локалној распрострањености тумора, регионалном ширењу, постојању метастаза у лимфним чворовима и удаљеним метастазама.

Данас још увек постоје различита мишљења о постојању нултог стадијума карцинома јајника. Нулти стадијум обухвата премалигне лезије јајника. Имплементација овог стадијума датира из 1950.године, што се према данашњој FIGO класификацији дефинише као карцином *in situ*.

Данас су у употреби две класификације, FIGO (Табела 1.) и TNM (*Tumor, Node, Metastasis*) (Табела 2.) које се равноправно користе у одређивању стадијума малигних тумора јајника (Табела 3.). Обе се заснивају на одређивању категорија које ће указати на степен локалне, регионалне и системске екстензије болести у тренутку примарног третмана, а то су: локализација тумора, захваћеност лимфних нодуса и процена постојања метастатске болести (55).

Регионалне лимфне жлезде које су потребне да би се одредио тачан стадијум болести су хипогастричне, обтураторне, заједничке илиакалне, спољне илиакалне, латералне сакралне, парааорталне и ингвиналне.

Табела 1. FIGO систем стадирања малигнух тумора јајника

Стадијум		Фаза развоја тумора и његовог ширења
		Примарни тумор није могуће проценити
0		Нема доказа о примарном тумору
I		Тумор ограничен на јајнике
	Ia	Тумор ограничен на један јајник, интактна капсула
	Ib	Тумор ограничен на оба јајника, интактна капсула, без тумора на површини јајника, нема малигнух ћелија у асцити или перитонеалном испирку
	Ic	Тумор ограничен на један или оба јајника удружен са руптуром капсуле, са тумором који је присутан на површини јајника или позитивним цитолошким налазом у асцити или перитонеалном испирку
II		Тумор локализован на једном или оба јајника уз ширење на карлицу
	IIa	Ширење тумора и/или метастазе у материци и/или јајоводима, нема малигнух ћелија у асцити или перитонеалном испирку
	IIb	Ширење тумора на друге карличне органе, нема малигнух ћелија у асцити или перитонеалном испирку
	IIc	IIa или IIb са малигним ћелијама присутним у асцити или перитонеалном испирку
III		Тумор је захватио један или оба јајника са микроскопски потврђеним перитонеалним метастазама изван мале карлице и/или метастазама у регионалним лимфним чворовима
	IIIa	Макроскопске перитонеалне метастазе изван карлице
	IIIb	Макроскопске перитонеалне метастазе изван карлице (2 цм или мање у највећем пречнику)
	IIIc	Перитонеалне метастазе изван карлице (веће од 2 цм у највећем пречнику) и/или са метастазама у регионалним лимфним чворовима
IV		Удаљене метастазе изван перитонеалне шупљине

Табела 2. TNM систем стадирања малигнух тумора јајника

Tx	Примарни тумор није доказан
T0	Без евидентног примарног тумора
T1	Тумор ограничен на јајнике
T1a	Тумор ограничен на један јајник уз интактну капсулу, без тумора на

	површини капсуле, без асцитеса или малигних ћелија у перитонеалном испирку
T1b	Тумор ограничен на оба јајника, интактне капсуле, без тумора на површини јајника, без асцитеса или позитивног перитонеалног испирка
T1c	Тумор ограничен на оба јајника уз руптуру капсуле или присуство тумора на површини капсуле или уз постојање асцитеса или позитиван налаз лавата
T2	Тумор захвата оба јајника са ширењем у малој карлици
T2a	Проширеност тумора или имплантати на утерусу или тубама, без асцита или позитивног налаза лавата
T2b	Проширеност тумора на друга пелвична ткива, без асцита или позитивног налаза лавата
T2c	Проширеност тумора у малој карлици уз постојање асцита или позитивног налаза лавата
T3	Тумор захвата један или оба јајника са микроскопски потврђеношћу захватања перитонеума ван мале карлице или захваћеност регионалних лимфних жлезда
T3a	Микроскопске перитонеалне метастазе мале карлице
T3b	Макроскопске метастазе у малој карлици до 2 цм
T3c	Перитонеалне метастазе веће од 2 цм уз захватање регионалних лимфних жлезда и постојање асцита
M1	Удаљене метастазе

Табела 3. Упоредни систем TNM и FIGO стадирања малигнух тумора јајника

FIGO	TNM	Петогодишње преживљавање
Ia-c	T _{1a-c} N ₀ M ₀	93%
IIa-c	T _{2a-c} N ₀ M ₀	70%
IIIa-c	T _{3a-c} N ₀ M ₀	37%
IV	T ₁₋₃ N ₀₋₁ M ₁	20%

Када се једном одреди стадијум болести према FIGO или TNM класификацији, без обзира на касније напредовање малигне болести или појаву рецидива, више се не мења.

Класификација и одређивање стадијума малигне болести карцинома јајовода је слична као код карцинома јајника (28) (Табела 4.).

Табела 4. FIGO стадирање карцинома јајовода (2009.)

Стадијум 0	Карцином <i>in situ</i>
Стадијум I	Тумор ограничен на један или оба јајовода
Ia	Тумор ограничен на један јајовод без инвазије у серозу омотача
Ib	Тумор ограничен на оба јајовода без инвазије серозе
Ic	Тумор на једном или оба јајовода са инвазијом у серозни слој, са перитонеалним асцитом
Стадијум II	Тумор захвата један или оба јајовода са ширењем у карлицу
IIa	Ширење и метастазе на материци и јајницима
IIb	Ширење на друге органе у карлици
IIc	Ширење у карлици (IIa или IIb) са малигним ћелијама у асциту или перитонеалном лавату
Стадијум III	Тумор захвата један или оба јајовода са метастазама изван карлице и/или позитивним регионалним лимфним чворовима
IIIa	Микроскопске перитонеалне метастазе изван карлице
IIIb	Макроскопске перитонеалне метастазе изван карлице до 2cm величине
IIIc	Макроскопске перитонеалне метастазе од 2cm и/или позитивни лимфни чворови
Стадијум IV	Удаљене метастазе

1.7.1. Клиничко одређивање стадијума малигних тумора јајника

Клиничко одређивање стадијума болести малигних тумора јајника и/или јајовода није могуће у раним стадијумима болести. У фази унапредовале болести, могуће је на основу клиничког налаза одредити стадијум IIIc када је присутан асцит или стадијум IV када постоје удаљене метастатске промене, верификоване додатним имиџинг претрагама. Клиничко одређивање стадијума болести врши се на основу гинеколошког прегледа под спекулумом, бимануелног палпаторног прегледа и ректалног прегледа. Ултразвучни преглед абдомена и органа мале карлице, RTG снимак плућа, лабораторијске претраге, цитолошки налаз асцита, одређивање туморских маркера, налаз ректосигмоидоколоноскопије, цистоскопије, СТ абдомена и мале карлице као и MR преглед мале карлице уз евалуацију ретроперитонеалне регије у циљу евалуације лимфонодалног статуса, чине допунске прегледе. Клиничким прегледом могуће је установити присуство слободне течности у абдомену и малој карлици, што сврстава болест у унапредовали стадијум. Клиничко одређивање стадијума болести је индиковано у случајевима када постоји апсолутна контраиндикација за оперативно лечење болеснице и када је потребно због претходне процене иноперабилности увести неoadјувантну хемиотерапију у циљу редукције туморске масе и превођења иноперабилног лечења у оперативно.

1.7.2. Радиолошко одређивање стадијума болести

Радиолошко одређивање стадијума болести има за циљ да утврди локално или системски дисеминовану болест путем имиџинг техника. Засновано је на топографској проширености малигног процеса (56). Преоперативна дијагноза болести која се заснива на клиничком налазу, ултразвучном налазу, одређивању серумских вредности туморског маркера СА 125, не даје довољно података о проширености болести (38). Малигни тумори јајника и/или јајовода у I стадијуму болести се налазе на једном или оба јајника и/или јајовода, у II стадијуму постоји захваћеност материце малигним процесом (57) У I и II стадијуму болест је локализована у малиј карлици, док у III и IV стадијуму постоји ванпелвична дисеминација болести и метастатске промене које се налазе у горњем абдомену и ретроперитонеалним лимфним чворовима, или, постоје удаљене метастазе које су знак IV стадијума болести (58). Посебан значај у неинвазивној дијагностици тумора јајника и/или јајовода придаје се ултразвучном прегледу (УЗ) и доплер сонографији. Предност абдоминалног приступа је детаљно сагледавање и преглед свих делова трбушне дупље (јетра, слезина, парааортални лимфни чворови, присуство слободне течности или асцитеса). За преглед промена које су

локализоване на јајницима и/или јајоводима боље резултате пружа транвагинална сонографија, која има за циљ да опише величину и морфолошке карактеристике тумора (цистична, комплексна или претежно солидна грађа). Применом ултразвука могуће је одредити и волумен јајника који показује позитивну корелацију са ризиком за присуство малигне болести, осим код неких цистичних формација јајника. Применом доплер сонографије, поред морфологије, добијају се и подаци о васкуларизацији тумора, с обзиром на то да се карциноми јајника и/или јајовода карактеришу неоваскуларизацијом и присуством новостворених артериовенских комуникација, што има за последицу смањен отпор протока кроз крвне судове. Код основане сумње да се ради о карциному јајника и/или јајовода, индиковано је спровести допуски преглед карлице и абдомена неком од имиџинг дијагностичких метода (ЦТ-компјутеризована томографија, МР- магнетна резонанца) у циљу процене проширености обољења. Најчешћа радиолошка слика код карцинома јајовода је кобасичаста цистична формација са папиларном структуром или компактна аднексална маса.

Радиолошким претрагама није могуће прецизније одређивање стадијума и подстадијума болести, то је могуће само уз помоћ патохистолошке анализе, односно дијагнозе. Одређивање статуса лимфних жлезда, како пелвичних тако и парааорталних путем МР је могуће само ако су нодуси већи од 1цм. То не значи да постојање мањих нодуса од 1 цм, указује на одсуство малигнитета. Бројне студије у којима је одређивано стање лимфних жлезда мале карлице говори у прилиг овој тврдњи. Асцит као део дисеминоване болести, веома лако се дефинише МР прегледом. Појава асцита не значи и да је асцит малиган. Досадашње клиничке студије говоре у прилог да је МР преглед у дијагностици малигних тумора јајника и/или јајовода и одређивање проширености праћен високом позитивном и негативном вредношћу (59). У комбинацији са тумор маркером СА 125, показало се да негативан налаз СА 125 маркера не значи и одсуство малигнитета. У процени операбилности, МР може да укаже на потенцијално нересактибилне туморе, као и да идентификује суспектна места где је потребно у току операције да се уради биопсија. Међутим, сви ови прегледи не могу заменити интраоперативну процену стадијума болести и обавезну патохистолошку потврду да се ради о примарном карциному јајника и/или јајовода.

1.7.3 Хирушко одређивање стадијума болести

Карцином јајника и/или јајовода је једно од малигних обољења чији се стадијум може одредити једино хируршким путем уз патохистолошку дијагностику, без обзира на исцрпну преоперативну евалуацију. Хируршки стејдинг се врши у току експлоративне лапаратомије

или лапараскопије и има за циљ процену проширенисти и локалног налаза у малој карлици. Преглед органа мале карлице има за циљ процену захваћености јајника и/или јајовода, њиховог изгледа, процену покретљивости тумора у односу на околне структуре, преглед утеруса, перитонеума мокраћне бешике, ректума, постојање туморских депозита на перитонеуму карлице, као и присуство или одсуство слободне течности, саставни су део прегледа. Ревизија трбушне дупље има за циљ инспекцију и палпацију јетре, црева, перитонеума куполе дијафрагме и параколичних простора, као и лимфних чворова парааорталне регије. У раним стадијумима препорука је да се уради биопсија суспектних лимфних нодуса мале карлице. У случају позитивног налаза болест се сврстава у III стадијум (60, 61). Уколико интраоперативни налаз покаже постојање проширене болести, узорковање пелвичних нодуса није потребно (62). Инкапсулирана аднексална маса требало би да буде уклоњена интактна, ако је могуће, јер руптура и разливање малигних ћелија по перитонеалној шупљини повећава стадијум болести и лоше утиче на прогнозу. Прираслице треба нотирати и биопсирати јер оне могу представљати окултна подручја микроскопске болести. У I стадијуму болести, код планирања хирушког лечења, потребан је комплетан стејџинг, уз патохистолошку верификацију, без обзира да ли се ради о малигним туморима или о гранично малигним туморима (63). На основу наведених параметара, спроводе се следећи дијагностички поступци:

- све перитонеалне површине у карлици и абдомену морају бити прегледане и испалпирани
- четири испирка или бриса перитонеалне шупљине: субдијафрагмално лево и десно, параколично и из карличне дупље (аспират асцитеса или 300 мл течности за валидну лаважу перитонеума)
- инспекција и преглед црева и лимфних жлезда у корену мезентеријума
- палпација јетре
- директан преглед купола дијафрагме
- биопсија и/или ресекција било које сумњиве промене, прираслице или туморске масе
- случајна биопсија „наслепо“ нормалне површине перитонеума у пределу десне хемидијафрагме, мокраћне бешике, Дугласовог шпага, левог и десног параколичног простора у пределу бочних зидова карлице
- тотална оментектомија (обавезујући хирушки поступак осим у FIGO стадијуму Ia)
- делимично или комплетно уклањање лимфних чворова по групама (у малој карлици и парааорталној групи)

И поред примене интраоперативне процедуре за карцином јајника, у циљу одређивања проширености болести, у нижим стадијумима I или II, дешава се да око 33% пацијенткиња буде у моменту дијагнозе у вишим стадијумима (58).

1.7.4. Патохистолошко одређивање стадијума болести

Патохистолошки налаз је најегзактнији вид процене стадијума болести, јер је заснован на микроскопском прегледу материјала добијеног током операцији, и као такав представља златни стандард у одређивању стадијума малигне болести. Као допуна свих претходних налаза неопходна је цитоанализа асцита или лавата мале карлице и горњег абдомена, чиме се потврђује или искључује присуство или одсуство малигнућ ћелија. На тај начин потврђен стадијум болести даје даље смернице терапијског приступа. Патохистолошка TNM класификација корелира са FIGO класификацијом, при чему TNM класификација узима у обзир захваћеност лимфних нодуса. Као негативан налаз сматра се онај код кога у више од десет одстрањених регионалних лимфних чворова нема знакова метастаза.

Поред одређивања хистолошког типа у току патохистолошке анализе, као допуна налаза одређује се степен диференцијације туморских ћелија (табела 4) и нуклеарни градус (Табела 5). Степен диференцијације је битан прогностички фактор и модерна шема за одређивање хистолошког градуса који потиче од стране *Brodersona* из 1926.године (64). издиферентовани тумори су мање агресивни од од оних са лошом диференцијацијом, а самим тим су повезани са дужином преживљавања. У раним стадијумима болести степен диферентованости је најзначајнији прогностички фактор, уз стадијум болести. Добро диферентовани тумори у I стадијуму уз адекватан хирушки третман има добру прогнозу. Код ових случајева петогодишње преживљавање је око 90%.

Табела 4. Степен диференцијације туморских ћелија

Хистолошки градус тумора:
Gx – градус не може бити доказан
GB – Border line malignancy
G1 – добро диферентоване туморске ћелије, више од 95% тумора показује папиларну, цистичну или жлездану грађу
G2 – средње диферентоване туморске ћелије, 5-50% тумора показује солидну грађу
G3 – лоше диферентоване туморске ћелије, више од 50% тумора показује солидну грађу

Табела 5. Нуклеарни градус тумора

Нуклеарни градус тумора:
G1 – овална једра са равномерним распоредом хроматина
G2 – једра са карактеристикама између G1 и G2
G3 – увећана једра са неправилним хроматином и еозинофилијом нуклеолуса

1.8. ПАТОХИСТОЛОШКА КЛАСИФИКАЦИЈА МАЛИГНИХ ТУМОРА ЈАЈНИКА И ЈАЈОВОДА

На основу добијених узорака ткива добијених након оперативног захвата, одређује се патохистолошки тип тумора, поји се класификује према препорукама Светске Здравствене Организације (СЗО).

1.8.1. Патохистолошка класификација малигнух тумора јајника

Патохистолошка класификација малигнух тумора јајника настала је на основу хистогенезе појединих врста ткива, као и на основу доказа да одређени типови тумора потичу од појединих ткивних структура у нормалном ткиву јајника. Тако настала патохистолошка класификација сврстава малигне туморе у девет основних група (65):

1. Тумори епителног порекла
2. Тумори порекла полних трака и строме
3. Тумори порекла герминативних ћелија
4. Тумори порекла герминативних ћелија, полних трака и строме
5. Тумори рете оваријума
6. Различити тумор
7. Туморолика стања
8. Лимфоидни и хематопоеетски тумори
9. Секундарни (метастатски) тумори

1.8.2. Малигни тумори јајника епителног порекла

Епителни тумори су по броју хистолошких типова и учесталости су најобимнија и најзначајнија хистогенетска група, чине 80-90% свих малигнух тумора порекла покровног епитела. Највећа учесталост запажа се код жена старости око 70 година живота. Према биолошком понашању сврставају се у бенигне, малигне и *borderline* категорије (табела 6.). Чине 60% свих тумора јајника, а међу њима је 30% малигно. У односу на све малигноме оваријума, малигни епителни тумори су заступљени са 90%. Патохистолошка карактеристика ових тумора је да хистолошки личе кубичним ћелијама жлезданог епитела порекла јајовода и да луче серозну течност, чешће јављају једнострано, али билатерална локализација и појава интрацистичних пролиферација скоро увек је сигуран знак малигнитета. У приближно 15-40% случајева могу се развити и обострано.

Табела 6. Класификација тумора јајника епителног порекла (СЗО, 2003)

<p>1. Серозни тумори <u>Малигни</u> аденокарцином површни папиларни аденокарцином аденокарцинофибром (малигни аденофибром) <u>Borderline</u> <u>Бенигни</u> цистаденом папиларни цистаденом серозни површни папилом аденофибром и цистаденофибром</p> <p>2. Муцинозни тумори <u>Малигни</u> аденокарцином аденокарцинофибром (малигни аденофибром) <u>Borderline</u> <u>Бенигни</u> цистаденом аденофибром и цистаденофибром</p> <p>3. Ендометриоидни тумори <u>Малигни</u> аденокарцином NOS (not otherwise specified) аденокарцинофибром (малигни аденофибром) Miller-ови мешовити тумори (карциносаркоми) Аденосарком Ендометриоидни стромални сарком <u>Borderline</u> <u>Бенигни</u> цистаденом аденофибром и цистаденофибром</p>	<p>4. Светлоћелијски тумори <u>Малигни</u> аденокарцином аденокарцинофибром (малигни аденофибром) <u>Borderline</u> <u>Бенигни</u> цистаденом аденофибром и цистаденофибром</p> <p>5. Транзициоћелијски тумори <u>Малигни</u> транзициоћелијски карцином (не-Brenner-ов тип) малигни Brenner-ов тумор <u>Borderline</u> <u>Бенигни</u> Brenner-ов тумор Метапластична варијанта</p> <p>6. Сквamoцелуларни тумори сквamoцелуларни карцином епидермоидна циста</p> <p>7. Мешовити епителни тумори <u>Малигни</u> <u>Borderline</u> <u>Бенигни</u></p> <p>8. Недиферентовани и неклассификовани епителни тумори анапластичан, недиферентовани карцином аденокарцином без посебних карактеристика</p>
--	---

Серозни карциноми су најчешћи малигни тумори јајника, заступљени у 40-50% случајева. Обично се јављају између 45. и 65. Године живота и код две трећине пацијената су обострани. Серозни типови су много чешћи у односу на муцинозне типове. Серозни цистаденокарцином је најчешћа форма ових тумора и инциденција појављивања је запажена у приближно 50% случајева. Имају лошију прогнозу у односу на муцинозне а петогодишње преживљавање код ових тумора износи 15-30%. Серозни цистаденокарцином чини око 50% свих карцинома јајника и карактерише се појавом екстремне ћелијске атипичности, уз екстензиван инвазивни туморски раст. У млађој животној доби су чешћи тумори порекла герминативних ћелија, док се код старије популације чешће срећу малигни тумори порекла епитела.

Туморски маркер СА125 је оптималан за ову хистолошку групумалигних тумора, петогодишње преживљавање ове групе тумора износи 15-30%.

Муцинозни тумори су релативно ретки и чине 15% примарних малигнитета јајника, а само око 5% показује обостраност. Муцинозни тумори спадају у највеће хумане туморе, са описаном тежином и од више десетина килограма (66). Муцинозни тумори имају нешто бољу прогнозу, петогодишње преживљавање пацијенткиња са овом врстом тумора је дуже у односу на серозне туморе. Њихова карактеристика је да продукују муцин из цилиндричних епителних ћелија од којих је тумор грађен. Вредности туморских маркера СА19-9 и СЕА су најчешће повећане.

Ендометриоидни карциноми су заступљени у око 10-30% малигних тумора јајника, обострано се јављају у 28% случајева најчешће у петој и шестој деценији живота пацијенткиња. Потичу од жлезданог епитела јајника, који је сличан ендометријуму или настаје из ендометриотичних огњишта у ткиву јајника. Ова група тумора чини између 16 и 33% свих тумора јајника, специфичан туморски маркер је алфа фето протеин (АФР). Укупно преживљавање износи између 40 и 55%, док је преживљавање у I стадијуму, када је хистолошки градус тумора G1 скоро 100%.

Светлоћелијски карциноми или мезонефроидни тумори, потичу од парамезонефроидних ћелија које садрже велике количине гликогена, одакле и потиче назив тумор светлих ћелија. Најчешће се појављују у шестој деценији живота пацијенткиња. Удео ове групе тумора у преживљавању износи 5-11% свих карцинома јајника. Петогодишње преживљавање у I стадијуму износи између 60 и 80%, док за све стадијуме укупно преживљавање износи између 40 и 50%.

Транзициоћелијски карциноми или *Brenner*-ов малигни тумор су веома редак малигни тумори јајника, без утврђене инциденције, најчешће великих димензија. Представља хистогенетски тумор порекла целомског епитела и хистолошка слика слична је туморима мокрачног система. У око 1-2% бенигних *Brenner*-ових тумора јавља се малигна алтерација и то обично у старијој животној доби. Прогноза ових тумора слична је прогнози осталих карцинома јајника.

Сквамозни карциноми су релативно нова категорија у класификацији СЗО. Настаје из фокуса ендометриозе или малигном трансформацијом сквамозног епителатератома.

Мешовити карциноми јајника садрже најмање два од пет основних ћелијских типова (серозни, муцинозни, ендометриоидни, светлоћелијски, транзициоћелијски). Други, или други и

трећи хистолошки тип, мора да чини (појединачно или заједно) најмање 10% туморске масе, да би се тумор сврстао у категорију мешовитих малигнух епителних тумора. Најчешћа варијанта овог тумора је комбинација светлоћелијског и ендометриоидног карцинома.

Анапластични или недиферентовани карциноми су заступљени у чак 5-10% случајева, а карактеришу се веома агресивним клиничким током и ниским петогодишњим преживљавањем, које не прелази 10%. Око 50% случајева показуле обостраност.

Borderline епителни тумори јаника чине 14% епителних неоплазми јаника и најчешће се срећу у категорији серозне и муцинозне диференцијације. По дефиницији представљају туморе са већим степеном пролиферације епитела, а без инвазије строме, што би их сврстало у категорију бенигнух и малигнух неоплазми. Прогностички су најповољнија категорија са преживљавање од 75-98% у зависности од хистолошког типа. Када се петогодишње преживљавање посматра у односу на стадијум болести распон је много већи и креће се од 30-98%.

1.8.3. Неепителни тумори јаника

Неепителни тумори јаника су веома ретка група тумора и у односу на туморе порекла епитела јаника који се јављају у млађој животној доби. Хистолошки се разликује неколико типова ових тумора. Класификација неепителних тумора јаника заснива се на њиховом хистолошком пореклу, и према препорукама СЗО, ови тумори се деле на следеће групе:

1. Тумори порекла полних трака и строме јаника (Табела 7.) или из обе структуре чине 5% свих, односно 7% малигнух тумора јаника.

Табела 7. Тумори порекла полних трака и строме јајника

<p>1.Тумори порекла гранулоза и стромалних ћелија</p> <p>-Група гранулозоћелијских тумора</p> <p>адултни гранулозоћелијски тумор</p> <p>јувенилни гранулозоћелијски тумор</p> <p>-Текома-фиброма група</p> <p>теком без посебних карактеристика</p> <p>фибром</p> <p>фибросарком</p> <p><i>signal ring</i> стромални тумор</p>	<p>3.Тумори полних трака и строме јајника састављени од мешовитих ћелијских типова</p> <p>Тумори полних трака са ануларним тубулима гинандробластом</p> <p>Некласификовани тумори полних трака</p>
<p>2.Тумори порекла <i>Sertoly</i>-јевих и стромалних ћелија</p> <p>-Тумори <i>Sertoly</i>-јевих и <i>Leyding</i>-ових ћелија (андробластоми)</p> <p>добро диферентовани</p> <p>умерено диферентовани</p> <p>варијанта са хетерогеним елементима</p> <p>слабо диферентовани, ретиформни</p> <p>тумор стромалних и <i>Leyding</i>-ових ћелија</p>	<p>4.Тумори стероидних ћелија</p> <p>-Група тумора <i>Leyding</i>-ових ћелија</p> <p>тумор хилусних ћелија</p> <p>тумор <i>Leyding</i>-ових ћелија, нехилусног типа</p> <p>тумори стероидних ћелија</p>

Тумори који воде порекло из полних трака, строме или из обе структуре чине 5% свих, односно 7% малигнух тумора јајника. Више од 90% функционално-активних неоплазми припада овој категорији, са ендокринолошким поремећајем као првим манифестацијама болести. Овој групи припадају све неоплазме које садрже само гранулозне, текалне, *Sertoly*-јеве и *Leyding*-ове ћелије, или било коју њихову комбинацију. Гранулоза тумори настају од гранулоза ћелија и чине 70% малигнух тумора ове групе. И поред генерално добре прогнозе, десетогодишње преживљавање 90%, веома ретко се спроводи конзервативно лечење у циљу очувања фертилитета. Могу се јавити у млађем животном добу, иако се чешће јављају код

старијих жена. Имају изразиту способност синтезе стероидних хормона, те се убрајају у групу естроген активних тумора, где се као први симптом може јавити вагинално крварење. Теком је тумор порекла текалних ћелија строге јајника, са учесталошћу од 1% спада у групу ретких тумора оваријума. Углавном се јавља код старијих жена. Тумор *Sertoly-Leyding*-ових ћелије веома је редак, чини свега 0,2% тумора јајника. Најчешће се јавља у трећој деценији живота, врло ретко пре менархе и у климактеријуму. Код половине пацијенткиња клиничком сликом доминирају ендокринолошки поремећеји који настају као последица повећане продукције андрогена, или, врло ретко естрогена. Углавном се јавља дефеминизација (поремећај менструалног циклуса, атрофија материце и дојки). У случају постојања диференцираног тумора, могуће је спровести конзервативни хирушки третман лечења, док недиференциране форме захтевају радикални хирушки третман уз постоперативну примену хемиотерапије. Гинадробластом је изузетно редак тумор, изграђен од мешавине женских и мушких целуларних типова: гранулоза, текалних, *Sertoly-Leyding*-ових ћелије. До данас, описан је само један случај клинички малигне варијанте овог тумора.

2. Липоидни тумори настају из недиференцираних ћелија строге јајника. Као и *Sertoly-Leyding*-ови тумори луче мушке полне хормоне.

3. Тумори порекла полних ћелија (Табела 8.) представљају 20% свих, а само 2-3% малигнух тумора јајника. Код девојчица чине чак 80% свих оваријалних тумора, показују тенденцију појављивања у свим животним добима. Према класификацији СЗО, овој групи припадају: дисгермином, тератом, ендодермални синус тумор, ембрионални карцином, хориокарцином и полиембрион.

Табела 8. Тумори порекла полних ћелија (СЗО, 2003.)

<p>1.Тумори порекла герминативних ћелија</p> <p>дисгермином</p> <p><i>yolk sac</i> тумор</p> <p> поливезикуларни вителини тумор</p> <p> гландуларна варијанта</p> <p> хепатоидна варијанта</p> <p>ембрионални карцином</p> <p>полиембриом</p> <p>не-естациони хориокарцином</p> <p>мешовити тумори герминативних ћелија</p>	<p>3.Монодермални тератоми и тумори соматичног типа удружени са дермоидним цистама</p> <p>група тироидних тумора</p> <p> <i>struma ovarii</i></p> <p>група карциноида</p> <p> инсуларни</p> <p> трабекуларни</p> <p> мешовити</p> <p>група неуроектодермалних тумора</p> <p> епендимом</p> <p> примитивни неуроектодермални</p> <p> мултиформни глиобластом</p> <p>група карцинома</p> <p> сквамозелуларни карцином</p> <p> аденокарцином</p> <p> други</p> <p>група меланоцитних тумора</p> <p>група саркома</p> <p>други</p>
<p>2.Бифазни или трифазни тератоми</p> <p>незрели тератом</p> <p>зрели тератом</p> <p> солидни</p> <p> цистични</p> <p> дермоидна циста</p> <p>фетиформни тератом</p>	

Најсензитивнији туморски маркер ове групе тумора је Алфа фето протеин и Бета ХЦГ. Дисгермином је најчешћи герминативни тумор, са највећом учесталошћу у другој и трећој деценији живота. Има добру прогнозу уз петогодишње преживљавање око 96%. Радио и хемиосензитиван је те се у случајевима узнапредовале болести хемотерапија може применити у виду неоађувантне, као и терапији рецидивантне болести са добрим резултатима. Ендодермални синус тумор (*Yolk Sac* или тумор порекла жуманчане кесе) је други по учесталости међу герминативним туморима, чине 1% свих тумора јајника. имају висок малигни потенцијал, те је ниска стопа излечења и поред хемосензитивности. Ембрионални

карцином се за разлику од тестиса, веома ретко виђа у јајнику, обично у другој и трећој деценији живота, као чиста форма или у комбинацији са другим герминативним туморима. Хориокарцином је агресиван малигнитет сличних особина као остали тумори из ове групе. Може бити гестациског и негестациског типа. Први је знатно чешћи, настаје у репродуктивном периоду жене из плацентарног ткива оваријалне трудноће, малигном трансформацијом бенигног трофобласта или метастазирањем хориокарцинома материце. Веома је редак у чистом облику, нешто чешће се виђа као компонента мешовитих герминативних ћелија. Тератоми настају од примордијалних герминативних ћелија и чине до 20% свих тумора јајника. јавља се у свим животним добима, од прве до шесте деценије живота. Механизам настанка није тачно утврђен. Мешовити тумори порекла полних ћелија садрже два или више различитих типова герминативних тумора, најчешће је то комбинација дисгерминома (80%), ендодермалног синус тумора (70%), тератома (53%), хориокарцинома (20%) и ембрионалног карцинома (13%). Чине око 8% малигних тумора герминативног порекла. Прогноза зависи од дијагнозе са тачном идентификацијом свих туморских компоненти.

4. Тумори порекла стромалних и полних ћелија представљају групу ретких тумора изграђену од мешавине герминативних, гранулозних, текалних, *Sertoly*-јевих или *Leyding*-ових ћелија. Гонадобластом је најважнији представник ове групе са непознатом инциденцијом, која се јавља скоро искључиво у дисгенетијској гонади без ооцита. Иако се детектује у свим старосним групама, 80% пацијенткиња је млађе од 20 година.

5. Тумори порекла неспецифичног везивног ткива

6. Некласификовани стромални тумори

1.8.4. *Borderline* тумори јајника

Посебан ентитет у области гинеколошке онкологије представљају *Borderline* тумори јајника. Ови тумори се класификују између бенигнух цистаденома и малигнух цистаденокарцинома. Први пут су ови тумори описани 1929. године од стране *Taylor*-а, и одликује се посебним патохистолошким својствима који их и диференцирају у односу на бенигне, односно малигне туморе. *Borderline* тумори тумори су малигни по пореклу, али је њихово биолошко понашање различито у односу на искључиво малигне форме, карактерише их спорији ток болести а самим тим и боља прогноза болести, те се према томе називају тумори ниског малигног потенцијала. Као посебан ентитет усвојени су од стране FIGO-а 1963.

године. Појављује се у два облика: као серозни и као муцинозни *borderline* тумори порекла епитела јајника. Много су чешћи серозни од муцинозних типова. Јављају се у приближно 1-2% свих тумора јајника. За разлику од искључиво малигних тумора, који се обично дијагностикују у вишим стадијумима болести или чак последњем стадијуму када већ постоји метастатска болест, ови тумори се најчешће дијагностикују у првом стадијуму. Код ових тумора метастазе су веома ретке као и рекурентна болест, јављају се приближно у 15-20% случајева. Настанак метастаза зависи од присуства или одсуства туморских импланата који могу бити инвазивног или неинвазивног облика. Серозни *borderline* тумори чешће дају метастазе у односу на муцинозне. Метастазе ових тумора, иако ретке, обично се налазе на перитонеуму мале карлице и абдомена, док су удаљене метастазе веома ретко описане. Рекурентна болест се обично јавља након дужег временског периода и као време латенције су описане и до две или три деценије. Самим тим и прогноза болести је добра, јер се тумор открије на време и веома ретко метастазира. *Borderline* тумори јајника су обично унилатерални, док се веома ретко болест јавља као билатерална, те је према томе и нижи стадијум чешће заступљен.

Јављају се код жена млађе животне доби, најчешће између 20 и 40 година живота, али могу да се јаве и у каснијем животном добу, као и након менопаузе. Обзиром на ниску малигност ових тумора, пацијенткињама у репродуктивним годинама живота, могуће је конзервативним хирушким третманом очувати фертилну способност (67). Без обзира на добру прогнозу, у вишим стадијумима болести после комплетно спроведеног лечења, након двадесет и више година могуће је да се јаве рецидивни болести. Рецидивни болести настају код приближно 5-20% случајева. Појава рецидива могућа и када је болест дијагностикована и лечена у раном стадијуму, и када су патохистолошки верификовани инвазивни импланти (68).

Borderline епителни тумори јајника се стажирају као и сви остали малигни тумори порекла јајника, у зависности од степена проширености. Стадијуми *borderline* тумора јајника се одређује као и код осталих малигних тумора јајника, и према FIGO класификацији се деле у четири стадијума болести.

Дефинитивна дијагноза се добија патохистолошком потврдом уз поштовање одређених показатеља: прекомерна стратификација ћелија, постојање нуклеарне атипичности уз одсуство инвазије строме јајника (69).

Избор оперативног лечења зависи од стадијума болести и животног доба пацијенткиње као и жеље за очувањем фертилитета (70). Код свих менопаузалних жена, као и код

обостраних *borderline* тумора јајника, златни стандард представља хистеректомија са обостраном аднексектомијом.

1.9. ТЕРАПИЈА МАЛИГНИХ ТУМОРА ЈАЈНИКА И ЈАЈОВОДА

Обзиром да је малигнитет јајника системско обољење, савремени третман подразумева различите модалитете лечења у зависности од степена проширености малигне болести. Основна терапија ових тумора може бити комбинација хируршког лечења, системског лечења које подразумева апликацију цитостатика, или зрачна терапија. Различитим комбинацијама ових терапијских моделитета потребно је постићи оптимално смањење туморске масе, чиме се жели побољшати прогноза болести као и преживљавање оболелих пацијенткиња.

1.9.1. Оперативно лечење малигнух тумора јајника и јајовода

Примарно лечење малигнух тумора јајника и/или јајовода засновано је на хирургији. Прогноза болести је директно пропорционална резидуалној туморској маси након примарног хируршког лечења. Циљ оперативног лечења је не да се само одреди патохистолошки стадијум болести, него и редукцијом туморске масе постигне побољшање општег стања пацијенткиње, побољшање имунолошког одговора и метаболичка равнотежа. Обим оперативног захвата зависи од степена проширености болести, захвачености суседних органа, општег стања пацијенткиње као и животне доби. Неретко примарна операција је мутилантна уз цревне ресекције, спленектомију, ресекцију делова мокраћног система, паријеталног перитонеума. Међутим, неретко оперативно лечење ових тумора завршава се инкоплетном операцијом због немогућности потпуног одстрањења туморске масе. У тим случајевима и прогноза болести је знатно лошија (49).

У циљу оперативног лечења, одређивање стадијума болести, као и патохистолошка верификација болести, представљају најбитније прогностичке факторе, али и путоказ ка даљој терапији. Оперативно лечење малигнух тумора јајника и/или јајовода може бити примарно и секундарно. Примарно оперативно лечење има за циљ постављање дијагнозе болести, одређивање стадијума болести, циторедукцију и палијацију. Секундарно оперативно лечење подразумева одстрањивање туморских депозита након примењене хемиотерапије или код појаве рецидива. Златни стандард у лечењу узнапредовалих карцинома јајника и/или јајовода је циторедуктивна хирургија.

1.9.2. Циторедуктивна хирургија

Већи број случајева карцинома јајника и/или јајовода не дијагностикује се пре него што се болест већ проширила ван јајника и/или јајовода. Често се пацијенти са узнатредовалим карциномом јајника и/или јајовода јављају дистендираног трбуха, са асцитом и великим туморским масама у карлици и горњем абдомену. Уклањање волуминозних туморских маса може побољшати комфор пацијенткиње, смањити штетне метаболичке ефекте и повећати способност пацијенткиње да задржи нутрициони статус. Такође, уклањање великих туморских маса побољшава терапијски учинак цитостатика на преостали тумор. Велике туморске масе релативно слабом прокрвљеношћу могу, с друге стране, представљати фармаколошко склониште у коме ће туморске ћелије избећи одговарајуће концентрације цитостатика. Штавише, велике, слабо васкуларизоване туморске масе имају велику фреквенцију ћелија у непролиферативној фази, када су релативно неосетљиве на дејство цитостатика.

Конзервативно се лече оне пацијенткиње чији је тумор стадијума I или II, а које желе да очувају фертилитет (71). Међутим, највећи број пацијенткиња у моменту постављања дијагнозе болести се налази у трећем или четвртном стадијуму болести, када је мало могуће спровести комплетну примарну операцију или је операција парцијална, што подразумева делимично одстрањивање туморских маса уз постојање резидуалног тумора. Циљ примарног или иницијалног оперативног лечења је урадити максималну циторедукцију уз смањење туморских маса не већих од 0,5cm или евентуално 1cm. Остављање туморских промена већих од 1cm не користи пацијенту и обесмишљава иницијални оперативни захват. Оптимални хирушки захват у I и II стадијуму болести подразумева хистеректомију са обостраном аднексектомијом, инфраколичну оментектомију, апендектомију и селективну лимфаденектомију. У III стадијуму, радикална операција подразумева максималну циторедукцију. У оквиру овог хирушког поступка хирург треба да процени до ког нивоа ресекције туморског ткива може да стигне у односу све органе или њихове делове који би требало да остану у абдомену. У том смислу, а у циљу максималне циторедукције, повремено је потребна урадити различите ресекције танког и дебелог црева, перитонектомију, спленектомију, често ресекцију репа панкреаса, површинских метастаза на јетри и дијафрагми. У одређеним случајевима долази у обзир и интраперитонеална хемиотерапија, али је њена примена за сада, и поред охрабрујућих резултата, ограничена. Процес крајње користи по пацијента је често деликатан и требало би да је ради гинеколог-онколог. Бројне

студије су показале да је максимална циторедукција у директној корелацији са преживљавањем и да је битан параметар прогнозе болести.

У случајевима када је примарна операција некомплетна (субоптимална циторедукција) или се примарна операција заврши само експлорацијом, индукује се хемиотерапија. Интервална циторедуктивна хирургија (*Interval Debulking*) термин је за хируршки циторедуктивни поступак који се ради након неколико хемиотерапија код пацијенткиња код којих је иницијална циторедукција неуспешно покушана и код којих болест реагује на хемиотерапију. Неке пацијенткиње могу имати користи од интервалног дебалкинга, зависно од степена агресивности при иницијалном хируршком захвату, дистрибуцији и величини резидуалне болести и одговору на неколико иницијалних циклуса хемиотерапије.

Код пацијенткиња које су у репродуктивном периоду живота и које нису рађале, терапијски хируршки оптимум је поштедан због очувања репродуктивне функције. Услови за извођење ове хируршке терапије су веома строги критеријуми: Ia стадијум болести, негативан цитолошки налаз перитонеалног лавата, негативан патохистолошки налаз биопсираног узорка другог јајника и/или јајовода и оментума, добра диференцијација тумора који не показује инвазију капсуле и мезооваријума, уз обавезно чешће контролне прегледе.

Оптимална циторедукција у току примарне операције могућа је у 70-75% случајева. У току секундарне *debulking* операције, комплетна циторедукција могућа је у 20% случајева (Kato Gungor). Код узрапредовалих случајева карцинома јајника и/или јајовода, ради побољшања могућности оптималне циторедукције, бројне клиничке студије говоре о примени неoadјувантне хемиотерапије (72,74,75,76). Хирургија пре хемиотерапије, ради дијагностике и циторедукције, сматра се стандардним поступком. Ипак, неки пацијенти имају болест код које није могуће спровести оптималну циторедукцију у првом акту. Код њих се испитује потенцијална корист од кратког индукционог третмана хемиотерапијом пре циторедуктивне хирургије. Два до три циклуса хемиотерапије знатно повећавају проценат пацијенткиња код којих ће последична циторедукција бити успешна, уз смањење оперативног морбидитета. Овакав приступ је одговарајући за пацијенткиње које су слаби кандидати за хирургију иницијално. Корист се још процењује.

1.9.3. Хемиотерапија малигнух тумора јајника и јајовода

Хемиотерапија заузима веома важно место у лечењу болесница са одмаклим стадијумом болести. Иако је описан повољан терапијски ефекат бројних цитостатских лекова,

савремени протоколи лечења базирају се на два: таксански препарати и препарати на бази платине. Препарати платине (карбоплатин и цисплатин) се више деценија користе као прва линија лечења, са постизањем већих стопа одговора и дужих ремисија у односу на конкуренте. Откриће таксанских препарата (паклитаксел и доцетаксел) довело је до нове ере у терапији карцинома јајника и/или јајовода. То су релативно нови хемиотерапеутици, добијени из екстрата коре дрвета тиса. Све се чешће примењују код млађих пацијенткиња, уколико не постоје контраиндикације повезане са бројним нежељеним реакцијама. Значај раног постоперативног започињања хемиотерапије битан је предуслов бољем преживљавању. У случају појаве резистенције тумора на хемиотерапију, као и дисеминоване рецидивантне болести која није индикација за оперативно лечење, препорука је увођење друге линије хемиотерапије, као и промена хемиотерапијских протокола. Увођење хемиотерапије као стандардног облика лечења довело је до комплетног клиничког одговора код 41-67% пацијенткиња. Имајући у виду ову чињеницу, хемиотерапија и даље представља неопходан вид лечења унапредовалих стадијума, као и раних стадијума болести са лошом прогнозом (76).

1.9.3.1. Неoadјувантна хемиотерапија

Неoadјувантна хемиотерапија се апликује пре оперативног лечења и има строго индикационо подручје: 1. Уколико постоје туморски инплантати већи од 2 цм у подручју *porte hepatis* или артерије мезентерике супериор; 2. уколико постоје интрахепатичне метастатске промене или су екстраабдоминалне промене већег пречника од 2цм; 3. у случајевима лошег перформанс статуса пацијенткиње; или 4. када постоје екстензивни серозни импланти или интестинални импланти већи од 1,5цм (75). Циљ увођења неoadјувантне хемиотерапије је смањење туморских депозита и превођење инооперабилних казуса у операбилне, уз могућност спровођења максималне интраоперативне циторедукције. Увођењем хемиотерапије, као стандардног терапијског протокола у лечењу неопителних тумора јајника, постигнути су значајни терапијски резултати. Излечење раних стадијума болести се креће у приближно 75% случајева (77). Као најзначајнији хемиотерапијски протокол уводи се протокол у комбинацији *Bleomicina*, *Cisplatila* и *Etopozida*, који и данас представља иницијални протокол у терапији ове групе тумора и примењује се сваких 21 дана у току четири серије. Примена конзервативног терапијског третмана у циљу очувања фертилитета не представља контраиндикацију за примену овог терапијског протокола.

Обзиром на високу хемиосензитивност дисгерминома, као и могућност појаве рецидива болести у раном стадијуму, индикационо подручје за постоперативну примену хемиотерапије обухвата стадијуме од I до IV. Код недисгерминомских тумора, индикације за примену хемиотерапије подразумевају I стадијум *Yolk sac* тумора, ембрионалног карцинома и мешовитих тумора који садрже ове хистолошке компоненте, код незрелих тератома у случају хистолошког градуса 3, и стадијуме II-IV након хирушког третмана, обзиром на то да највећи број случајева, око 75% ове групе малигних тумора јајника дају дисеминацију болести (78). Код ове хистолошке групације, неоађувантна хемиотерапија се веома ретко примењује (79).

1.9.3.2. Интраперитонеална хемиотерапија

Интраперитонеална примена хемиотерапије је још један приступ испитиван са циљем побољшања исхода лечења пацијенткиња са узнапредовалим карциномом јајника и/или јајовода. Примарно, овај вид лечења је имао само улогу палијације и апликован је искључиво у циљу смањења асцита. Данас циљ ове терапије је да се постигне максимална могућа концентрација лека у абдоминалној шупљини, ради смањења споредних ефеката. Индикационо подручје за апликацију овог вида терапије је веома ограничено и налази примену у III стадијуму болести, када је патохистолошки потврђена перитонеална дисеминација, уз милијарну карцинозу перитонеума како паријеталног тако и висцеларног, и код узнапредовалих случајева као примарна терапија код постојања минималног раст тумора након хирушке интервенције. У случајевима када је резидуална туморска маса већа од 1цм, учинак интраперитонеалне хемиотерапије се доводи у питање, јер максимална дубина продора цитостатика у ткива варира у зависности од врсте цитостатика и износи максимално 6цм (80, 81). Интраперитонеална хемиотерапија није широко прихваћена услед велике токсичности (гастроинтестиналне и реналне токсичности, бола, метаболичких поремећаја и компликација са интраперитонеалним катетером), те се интензивно истражују други цитотоксични агенси и модификоване дозе платине и паклитаксела за интраперитонеалну примену.

1.9.4. Радиотерапија

Иницијална терапија карцинома јајника и јајовода је хирушка. У случајевима високог ризика за интраабдоминални рецидив, третман пацијената ће захтевати даљу адјувантну терапију. Улога радиотерапије у лечењу малигних тумора јајника и јајовода има веома ограничену примену. Као наставак лечења након примарне операције, зрачна терапија има

уско индикационо подручје. Може се применити у случајевима постојања стадијума болести I, II или III, међутим, упркос бројним студијама, и данас није дефинисано индикационо подручје за зрачну терапију. Начин апликације зрачне дозе у зависности је од бројних фактора, како од стадијума болести, тако и од општег стања пацијенткиња. Патохистолошки тип тумора као и хистолошки градус, битни су фактори у планирању начина лечења. Може се применити у облику спољашњег зрачења или као интраперитонеално. Спољашње зрачење целог абдомена се веома ретко примењује и налази терапијско место у лечењу појединачних случајева, када је болест ограничена на малу карлицу, или када након примарног оперативног лечења постоји резидуални тумор, могућ је настанак бројних компликација. Унутрашње зрачење подразумева интраперитонеалну апликацију радиоактивног фосфора или злата, и налази примену у III стадијуму болести, када постоји позитиван налаз цитоанализе.

1.9.5. Хормонотерапија

У случајевима када је карцином јајника и/или јајовода резистентан на хемиотерапију, покушало се са употребом хормонотерапије, обзиром на то да карцином јајника садржи хормонорецепторе. Хормонотерапија подразумева примену антиестрогена *tamoxifena* и *medroxyprogesteron-acetata*. Запажено је да оваријални карцином има знатно нижи ниво естрогенских и прогестеронских рецептора у односу на карцином дојке и карцином тела материце. Такође је установљено да постоји различита концентрација хормонорецептора у примарном тумору, као и у метастазама, нарочито у рецидивном тумору који пролази кроз одређени број мутација, при чему се мења и концентрација хормонорецептора. Концентрација естрогенских и прогестеронских рецептора у ткивима јајника не утиче на прогнозу болести. Бројне студије су показале да број хормонорецептора у ткиву тумора није у корелацији са годинама пацијенткиње, као и да не постоји повезаност у односу хистолошки градус тумора. Терапијски одговор је запажен у свега 3-6% болесница.

1.10. ПРЕЖИВЉАВАЊЕ И ПРОГНОЗА БОЛЕСТИ

Малигни тумори јајника и/или јајовода представљају групу гинеколошких малигнома са неизвесном и лошом прогнозом. Основни показатељ малигног потенцијала оваријалних тумора је преживљавање које је у корелацији са стадијумом болести (82). И поред великог напретка у развијању терапијских опција, преживљавање оболелих је у последњој деценији само незнатно повећано. На преживљавање утичу старосна доб, опште стање и коморбидитети који су код ових пацијенткиња веома чести. Према препорукама FIGO-а стопа

петогодишњег преживљавања је главни прогностички параметар, који се заснива на одређивању стадијума болести, патохистолошком налазу и хистолошком градусу тумора, резидуалном тумору након хирушког лечења и одсуству асцита, годинама живота пацијенткиње (83). Пацијенткиње код којих је болест дијагностикована у првом стадијуму, имају бољу прогнозу у односу на остале стадијуме; код тих пацијенткиња најважнији прогностички фактор представља хистолошки градус тумора, присуство или одсуство чврстих прираслица, као и присуство или одсуство асцита. Појава асцита у раним стадијумима малигне болести представља лош прогностички фактор, док појава асцита у одмаклој фази болести не утиче на преживљавање. Познато је да карцином јајника и/или јајовода болест старијих жена и да су код тих пацијенткиње неретко придружене друге болести и стања, што додатно отежава лечење, или представљају контраиндикацију за даље хирушко или хемиотерапијско лечење. То све заједно има лош утицај на прогнозу болести и преживљавање.

Битна чињеница је да се велики број тумора јајника и јајовода дијагностикује најчешће у III или IV болести, који немају повољну прогнозу и чији је исход неизвесан. Једини прогностички фактор на који је могуће утицати је присуство или одсуство резидуалног тумора након иницијалног оперативног лечења. Максимална циторедукција једини је прогностички фактор на који се може утицати у циљу лечења узнапредовалог карцинома јајника и/или јајовода где преживљавање узнапредовалих стадијума износи 44%. Радикалитет прве операције продужава живот пацијенткиње. Степен диферентованости такође је битан прогностички фактор. Што је нижи хистолошки градус већа је могућност настанка метастатске болести, а самим тим и прогноза је знатно лошија. На основу напред наведених параметара, малигна болест јајника и/или јајовода може се класификовати у случајеве са малим или ниским ризиком и у случајеве са високим ризиком за настанак метастаза или прогресију болести.

Утицати на прогнозу болести значи открити је у раној фази, спровести адекватно лечење, хирушко и хемиотерапијско. Осим тога, неопходно је спровести добру преоперативну припрему. Преоперативна евалуација статуса и процена налаза могу допринети смањењу интраоперативних и постоперативних компликација, што је и циљ лечења (84).

2. ЦИЉЕВИ ИСТРАЖИВАЊА И ХИПОТЕЗЕ

2.1. ЦИЉЕВИ ИСТРАЖИВАЊА

Утврдити постојање граничних преоперативних серумских концентрација туморских маркера СА125 и НЕ4, које би у највећем броју случајева представљале предикцију оптималне примарне циторедуктивне хирургије код одмаклих стадијума епителијалног карцинома јајника и примарног карцинома јајовода.

2.2. ХИПОТЕЗЕ

1. Постоји статистички значајна разлика у преоперативним серумским коинцентрацијама СА125 и НЕ4, између пацијенткиња са епителијалним карциномом оваријума и примарним карциномом јајовода, FIGO стадијума III и IV, код којих је спроведена оптимална циторедуктивна хируршка терапија, у односу на пацијенткиње код којих је спроведена субоптимална циторедуктивна хируршка терапија.

2. Постоје граничне преоперативне серумске вредности СА125 и НЕ4, испод којих, код статистички значајног броја пацијенткиња са епителијалним карциномом оваријума и примарним карциномом јајовода, FIGO стадијума III и IV, је могуће спровести оптимални циторедуктивни оперативни захват.

3. Између пацијенткиња са епителијалним карциномом оваријума и примарним карциномом јајовода, FIGO стадијума III и IV, код којих је спроведен оптимални циторедуктивни захват и оних са спроведеним субоптималним циторедуктивним захватом, постоји статистички значајна разлика у волумену евакуисане слободне течности интраоперативно.

4. Између пацијенткиња са епителијалним карциномом оваријума и примарним карциномом јајовода, FIGO стадијума III и IV, код којих је спроведен оптимални циторедуктивни захват и оних са спроведеним субоптималним циторедуктивним захватом, постоји статистички значајна разлика у присуству позитивних лимфних чворова.

3. МЕТОДЕ ИСПИТИВАЊА

3.1 ПАЦИЈЕНТИ

Ово проспективно истраживање је обухватило скуп од 150 пацијенткиња, које су оперисане од епителијалног карцинома оваријума и примарног карцинома јајовода, FIGO стадијума III или IV, у Клиникама за гинекологију и акушерство КЦ Крагујевац и „Народни фронт“ Београд, у периоду од 01.01.2015.године до 01.10.2016. године. Код свих пацијенткиња су урађене преоперативне лабораторијске анализе, спроведене анкете оперативне екипе након изведеног оперативног захвата, прегледани постоперативне патохистолошке налази и налази онколошког конзилијума. Искључујући фактори су били: хистопатолошки утврђен borderline карциноми, рекурентни оваријални тумори, метастатски оваријални тумори, пацијенткиње које су пре циторедуктивне хирургије третиране неoadјувантном хемотерапијом, као и пацијенткиње код којих се није слагао стадијум болести по FIGO класификацији између интраоперативног налаза и налаза онколошког конзилијума.

Испитивана група пацијенткиња је хируршки лечена где је урађен примарни оперативни захват након кога је патохистолошки утврђено да се ради о епителијалном карциному јајника или примарном карциному јајовода. Пацијенткиње су од стране трочланог хирушког тима стадиране према FIGO класификацији болести на стадијуме III или IV.

Пацијенткиње су сврставане у две кохорте: кохорта пацијенткиња са извршеним оптималним циторедуктивним оперативним захватом и кохорта са извршеним субоптималним циторедуктивним оперативним захватом.

3.2. ОДРЕЂИВАЊЕ СА125 И НЕ4

Серумске вредности туморских маркера СА125 и НЕ4 урађене су свим пацијенткињама у оквиру преоперативне припреме, које су биле примљене у ове две клинике ради оперативног лечења због сумње на малигнитет у аднексалном пределу. Одређивање серумске вредности туморских маркера СА125 и НЕ4 рађено је у лабораторијама Гинеколошко-акушерске клинике „Народни фронт“ и Клиници за гинекологију и акушерство КЦ Крагујевац у Крагујевцу. Коришћена је имунохемијска методе помоћу СМИА тестова (*Chemiluminiscent Microparticle Immunoassay*) (*Abbot, USA*).

3.3. ИНТРАОПЕРАТИВНИ НАЛАЗ

Након комплетне преоперативне припреме урађен је оперативни захват по протоколу за лечење оваријалних малигнух тумора. Након учињене лапаратомије уздужним резом, рађена је експлорација органа мале карлице и евидентирана захваћеност јајника и јајовода малигнуим процесом, као и ректума и мокраћне бешике. Палпација илиакалних и парааорталних лимфних нодуса у смислу постојања увећаних лимфатика већих од 1 цм, суспектних на малигну инфилтрацију, спада у оперативни протокол. Експлорација абдоминалних органа обухвата палпаторни преглед јетре и инспекцију свих доступних перитонеалних површина, перитонеума, Дугласовог шпага и куполе дијафрагме, ради евиденције перитонеалне карциноматозе. Битан параметар у интраоперативној процени проширености болести представља и присуство слободне течности у абдомену и малој карлици, која се узима за цитоанализу. У случајевима где није било слободне течности, урађена је лаважа мале карлице и узорак лавата се послат на цитоанализу.

Након експлорације абдомена пацијенткиња код којих малигни тумор јајника или јајовода није пореметио анатомију осталих органа абдомена због своје величине и локализације, или инфилтрисао суседне органе, урађена је тотална абдоминална хистеректомија са обостраном аднексектомијом и лимфаденектомијом, биопсијом оментума, узимани су брисеви из оба паракочична простора и са дијафрагме, где резидуални тумор макроскопски није био видљив или мањи од 1 цм, што значи да је рађена примарна циторедукција. Пацијенткиње код којих је малигни тумор инфилтрисао суседне органе мале карлице и абдомена (материца, грлић, мокраћна бешика, дебело и танко црево, перитонеум, оментум-omental-sake), урађена је субоптимална циторедукција. Ако је резидуални тумор био већи од 1 цм, узете су биопсије тумора, перитонеума и оментума, евакуисана и измерена слободна течност у абдомену и узорак послат на цитолошку анализу.

Код пацијенткиња код којих је дошло до компликација интраоперативно (повреда бешике, уретера, црева), повреде су збрињаване од стране хирурга-гинеколога, уролога или абдоминалног хирурга.

3.4. АНКЕТА ОПЕРАТИВНОГ ТИМА

Након сваког извршеног оперативног захвата, трочлана оперативна екипа је попуњавала упитник, који су за потребе ове студије саставили и усагласили Проф. др В.

Пажин (ГАК Народни фронт, Београд) и Проф. др З. Протрка и који су након попуњавања преконтролисати сваки упитник појединачно.

Упитник за чланове операционог тима

Име и презиме пацијента:

Датум операције:

Лекар:

Стадијум болести по FIGO класификацији

Izvršen operativni zahvat (optimalni ili suboptimalni – koristeći kao parametar dijametar rezidualnog tumora ≤ 1 cm)

Veličina rezidualnog tumora (> 1-10 cm, 11-20 cm, > 20 cm)

Lokalizacija rezidualnog tumora kod suboptimalnih citoreduktivnih operativnih zahvata

Izvršena disekcija limfnih nodusa (da/ne)

Palpatorno dijagnostikovano prisustvo pozitivnih pelvičnih ili paraaortalnih limfnih čvorova (da/ne)

Intraoperativne komplikacije (zaokružiti: mokraćna bešika, ureter, creva)

Количина евакуисане слободне течности (заокружити: <1000 мл, >1000 мл).

Vrednost CA 125

Vrednost HE 4

3.5. ПОСТОПЕРАТИВНИ ПАТОХИСТОЛОШКИ НАЛАЗ

Одстрањени препарат је послат на патохистолошку евалуацију уз узорак слободне течности или лавата за цитолошки налаз. Након стандардне патохистолошке обраде, патохистолошки налаз је садржао параметре битне за патохистолошко одређивање стадијума болести: захваћеност једног или оба јајника, захваћеност једног или оба јајовода, захваћеност материце и оментума малигним процесом, или биопсираног узорка перитонеума и малигног тумора, број позитивних лимфних жлезда. Код свих пацијенткиња је одређен патохистолошки тип тумора и степен диференцијације малигнућ ћелија. По доспећу дефинитивног патохистолошког налаза оперативног препарата, одређен је патохистолошки стадијум малигног тумора. Овај налаз се као златни стандард упоређивао са интраоперативним налазом.

Хистопатолошки налази су потписани од стране два патолога, у односу на хистопатолошку дијагнозу и хистолошки градус тумора, у складу са критеријумима Светске здравствене организације. Извршено је упоређивање интраоперативно утврђеног стадијума болести по FIGO класификацији, са стадијумом болести одређеним на онколошком конзилијуму.

3.6. МЕТОДЕ СТАТИСТИЧКЕ ОБРАДЕ ПОДАТАКА

Подаци добијени у току истраживања су груписани и статистички обрађени. Добијени резултати су приказани табеларно и графички.

Статистичка обрада резултата је вршена помоћу комерцијалног програмског пакета СПСС (верзија 17.0, SPSS Inc, Chicago, IL, USA). ROC (Receiver Operating Characteristic) криву, која представља однос између сензитивности и специфичности и показује дискриминаторну способност теста, ћемо користити за израчунавање граничних преоперативних серумских вредности СА 125 и НЕ 4. MedCalc (MedCalc Software bvba, Belgium) је коришћен за поређење статистички значајних разлика између ROC крива СА 125 и НЕ 4. Квантитативне варијабле су описане као средње и минималне или максималне за абнормалне дистрибуције. Хи-квадрат тест, Wilcoxon-ов тест и логистичку регресивну анализу, коришћени су за анализу података. За испитивање статистичке је коришћен Fisher-ов test, где се t вредности $P < 0.05$ сматрају као статистички значајне.

4. РЕЗУЛТАТИ

4.1. ОПИС ПОСМАТРАНЕ ГРУПЕ ИСПИТАНИЦА

У посматраној групи испитаница оперисаних од епителијалног карцинома оваријума и примарног карцинома јајовода, учесталост испитаница старијих и млађих од 50 година није се статистички значајно разликовала (χ^2 -тест; $p=0,744$) и била је приближно иста: 48,7% је било млађе од 50 година а 51,3% старије од 50 година (Табела 1.) Није било разлике ни у заступљености испитаница са оптималном и субоптималном циторедуктивним оперативним захватом (χ^2 -тест; $p=0,253$): испитаница са оптималном циторедуктивном операцијом било је око 45%, а са субоптималном 55%, (Табела 1.). Просечне вредности НЕ4 биле су $608,31 \pm 245,85$, (медијана 551,5), а Са $125\ 622,59 \pm 228,01$ (медијана 640,75). Статистички значајне разлике није било ни у заступљености испитаница са FIGO стадијумом болести III и IV (χ^2 -тест; $p=0,514$). Нешто мање од половине испитаница (47%) имало је FIGO стадијумом болести IV док је 53% било са FIGO стадијумом болести III. Испитанице са асцитом већим од 1000 мл биле су статистички значајно више заступљене од испитаница са асцитом мањим од 1000 мл (χ^2 -тест; $p=0,009$): 60% испитаница из ове групе имало је асцит већи од 1000 мл, а 40% асцит мањи од 1000 мл (Табела 1). Није уочена статистички значајна разлика у заступљености испитаница са различитим хистолошким градусом болести (χ^2 -тест; $p=0,106$). Испитанице са градусом болести II и III биле су приближно исто заступљене са нешто више од 35%, док је испитаница са хистолошким градусом IV било нешто мање око 25%, (Табела 1.) Заступљеност испитаница са и без лимфаденектомије, није се статистички значајно разликовала (χ^2 -тест; $p=0,191$): око 55% испитаница имало је лимфаденектомију, а око 45% није. Статистички значајна разлика уочена је између испитаница са позитивним и негативним налазом у извађеним лимфним жлездама (χ^2 -тест; $p=0,000$): позитиван налаз имало је 36% испитаница, а 19,3% негативан. Статистички значајна разлика уочена је и у заступљености испитаница са различитим величинама резидуалног тумора (χ^2 -тест; $p=0,000$): испитанице са резидуалним тумором величине од 0-1цм (45,3%) и величине од 2-10цм (39,3%) били су статистички значајно више заступљене од испитаница са резидуалним тумором величине 11-20цм (11,3%) и већим од 20цм (4,0%). Статистички значајна разлика уочена је и у локализацији резидуалног тумора (χ^2 -тест; $p=0,000$).

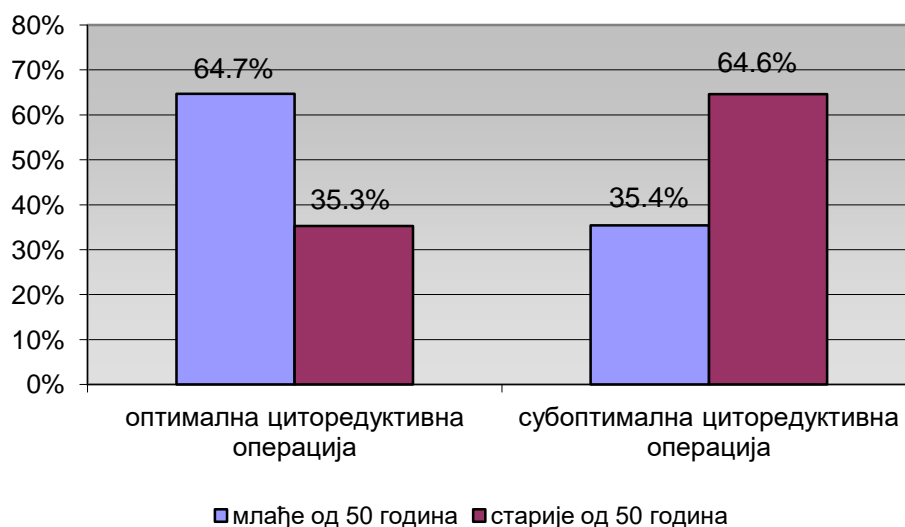
Табела 1. Посматране катактеристике испитаница

Посматрани параметри (број испитаника (%)/средња вредност±стандардна девијација (Мед; мин-мах))		Добијене вредности
Старост испитаница	млађе од 50 год	73 (48,7%)
	старије од 50 год	77 (51,3%)
Оперативни захват	оптимални циторедуктивни	68 (45,3%)
	субоптимални циторедуктивни	82 (54,7%)
НЕ4	608,31±245,85 (551,5; 112,3-1001,1)	
Са125	622,59±228,01 (640,75; 218,2-1001,0)	
FIGO стадијум	III стадијум	79 (52,7%)
	IV стадијум	71 (47,3%)
Асцит	мање од 1000мл	59 (39,3%)
	више од 1000мл	91 (60,7%)
Хистолошки градус	градус I	54 (36,0%)
	градус II	58 (38,7%)
	градус III	38 (25,3%)
Лимфаденектомија	урађена	83 (55,3%)
	није урађена	67 (44,7%)
РН лимфних жлезда	позитивне жлезде	54 (36,0%)
	негативне жлезде	29 (19,3%)
	нема жлезда	67 (44,7%)
Резидуални тумор	резидуални тумор 0-1цм	68 (45,3%)
	резидуални тумор 2-10 цм	59 (39,3%)
	резидуални тумор 11-20 цм	17(11,3%)
	резидуални тумор већи <20цм	6 (4,0%)
Локализација резидуалног тумора	нема	68 (45,3%)
	интрарелвично	25 (16,7%)
	екстрапелвично	57 (38,0%)
Интароперативне компликације	бешика	7 (4,7%)
	црева	19 (12,7%)
	уретер	7 (4,7%)
	нема компликација	117 (78,0%)

54,7% испитаница имало је резидуални тумор. Испитанице са екстрапелвичним резидуалним тумором биле су статистички значајно више заступљене. Од свих испитаница са резидуалним тумором око две трећине (69,5%) имало је екстрапелвичну локализацију док су преостале испитанице (30,5%) биле са интрапелвичном локализацијом. Учесталост испитаница са различитим интраоперативним компликацијама статистички значајно се разликовала (χ^2 -тест; $p=0,013$). 22% испитаница имало је неку од интраоперативних компликација. Више од половине испитаница са интраоперативним компликацијама (57,6%) имало је компликације на цревима, док су испитанице са интраоперативним компликацијама на бешици и уретеру биле подједнако заступљене и ове врсте компликација биле су присутне код 21,2% испитаница.

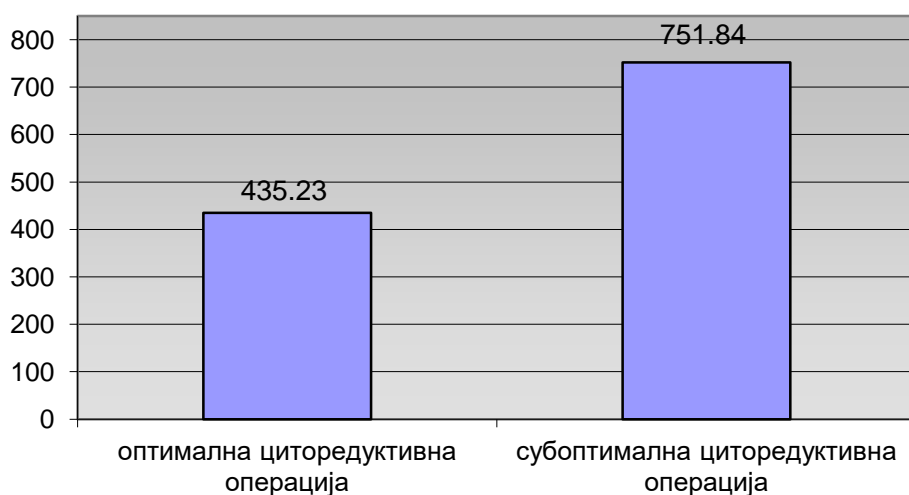
4.2. АНАЛИЗА ПОСМАТРАНИХ ФАКТОРА И ВРСТА ОПЕРАТИВНОГ ЗАХВАТА

Између испитаница са различитим оперативним захватом, уочена је статистички значајна разлика у старости (Табела 2.). У групи са оптималним циторедуктивним захватом статистички значајно више било је испитаница млађих од 50 година (Слика 1.)



Слика. 1. Старост испитаница и врста оперативног захвата

Статистички значајна разлика уочена је у вредностима HE4, између испитаница са оптималном и субоптималном циторедуктивним оперативним захватом епителијалног карцинома оваријума и примарног карцинома јајовода (Табела 2.). Анализом добијене разлике уочавамо статистички значајно веће вредности овог параметра код испитаница са субоптималним циторедуктивним захватом (Слика 2.)



Слика 2. HE4 и врста оперативног захвата

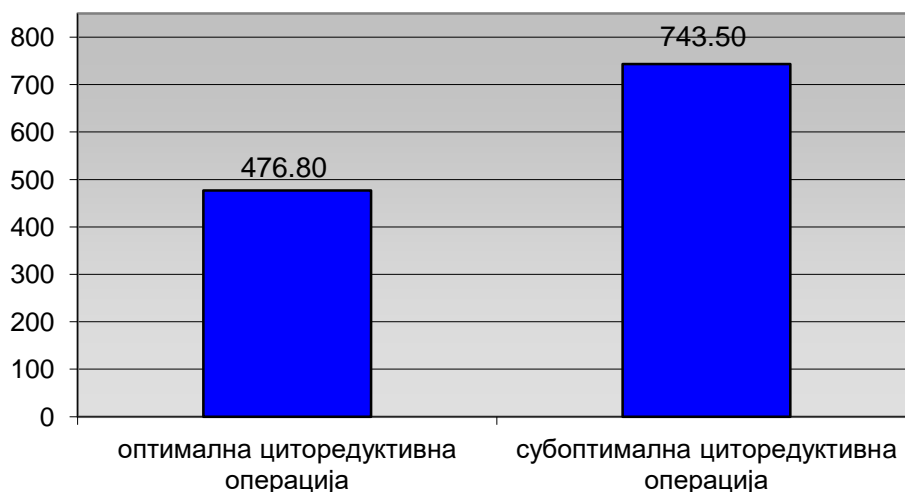
Табела 2. Преоперативни фактори и врста оперативног захвата

Опште карактеристике (број испитаника (%)/средња вредност±стандардна девијација (Мед; мин-мах)		Оперативни захват		Значајност
		Оптимални циторедуктивни	Субоптимални циторедуктивни	
Број испитаница		68	82	
Старост испитаница	млађе од 50год	44 (64,7%)	29 (35,4%)	^б p=0,000*
	старије од 50год	24 (35,3%)	53 (64,6%)	
HE4		435,23±135,99 (415,95; 186,4-911,4)	751,84±223,35 (824,55; 112,3-1001,1)	^а p=0,000*
Ca125		476,80±170,85 (424,3; 218,2-1000,1)	743,50±197,09 (794,7; 299,8-1001,0)	^а p=0,000*
FIGO стадијум	III стадијум	42 (61,8%)	37(45,1%)	^б p=0,042*
	IV стадијум	26 (38,2%)	45 (54,9%)	
Асцит	мање од 1000мл	53 (77,9%)	6 (7,3%)	^б p=0,000*
	више од 1000мл	15 (22,1%)	76 (92,7%)	

*статистички значајна разлика; ^аMann Whitney тест; ^бχ²-тест;

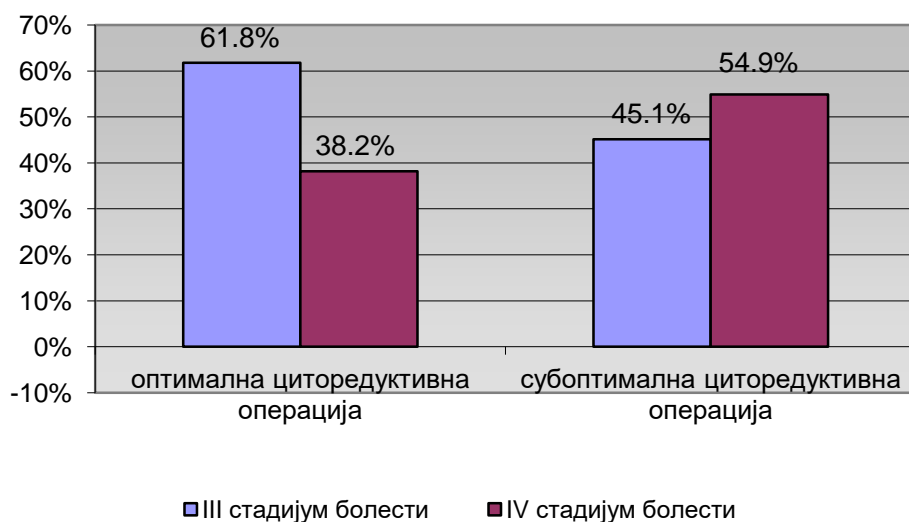
У посматраној групи испитаница са епителијалним карциномом оваријума и примарног карцинома јајовода, статистички значајна разлика уочена је и у вредностима Са 125, између

група испитаница са различитим оперативним захватом, (Табела 2.). Статистички значајно веће вредности овог параметра забележене су код испитаница са субоптималним циторедуктивним захватом (Слика 3.)



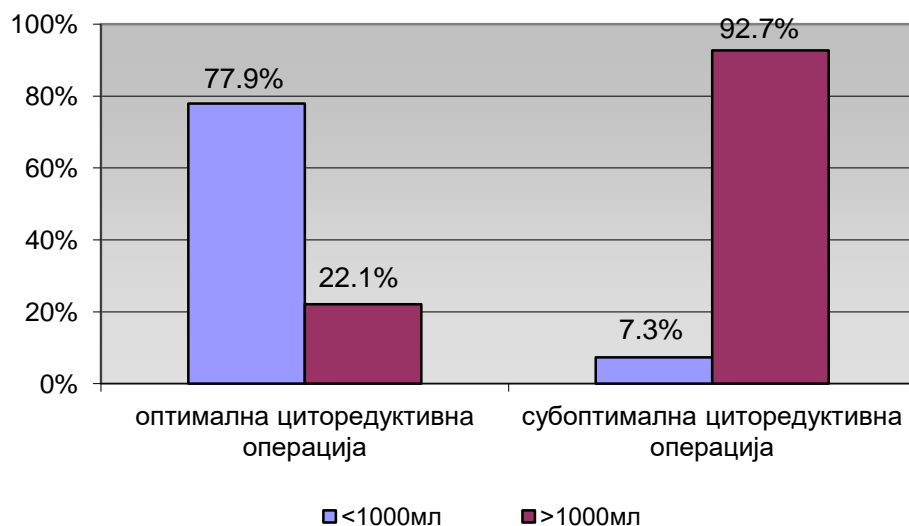
Слика 3. Са 125 и врста оперативног захвата

Између испитаница са субоптималном и оптималном циторедуктивном операцијом уочена је статистички значајна разлика у FIGO стадијумом болести (Табела 2.) У групи са субоптималном циторедуктивном операцијом испитанице су биле са већим FIGO стадијумом болести. У групи са оптималном циторедуктивном операцијом, испитанице са III FIGO стадијумом болести биле су статистички значајно више заступљене, док у групи са субоптималном циторедуктивном операцијом испитанице са IV FIGO стадијумом болести биле су више заступљене (Слика 4.)

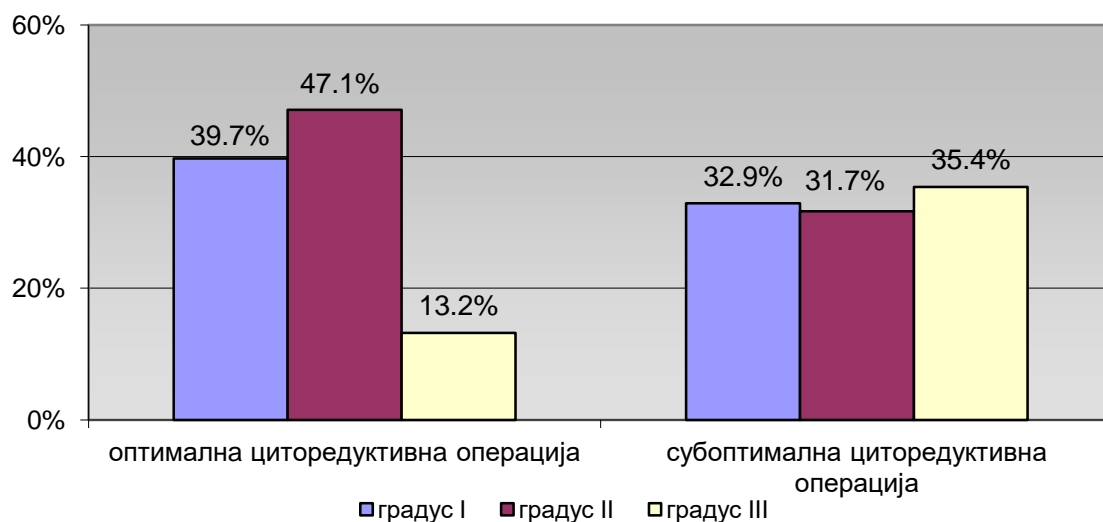


Слика 4. FIGO стадијумом болести и врста оперативног захвата

Статистички значајна разлика уочена је и у величини асцита између испитаница са различитом врстом оперативног захвата (Табела 2.) Испитанице са субоптималним оперативним захватом мале су и значајно већи асцит. Испитанице код којих је урађена оптимална циторедуктивна операција преоперативно су имале имале у 77.9% случајева асцит мањи од 1000мл, а код 22,1% испитаница тај асцит је био већи од 1000мл. док је код испитаница са субоптималном циторедуктивном операцијом асцит мањи од 1000мл забележен код свега 7,3% испитаница, а већи од 1000мл код 92.7% испитаница (Слика 5.).



Слика 5. Величина асцита и врста оперативног захвата



Слика 6. Волумен асцита и врста оперативног захвата

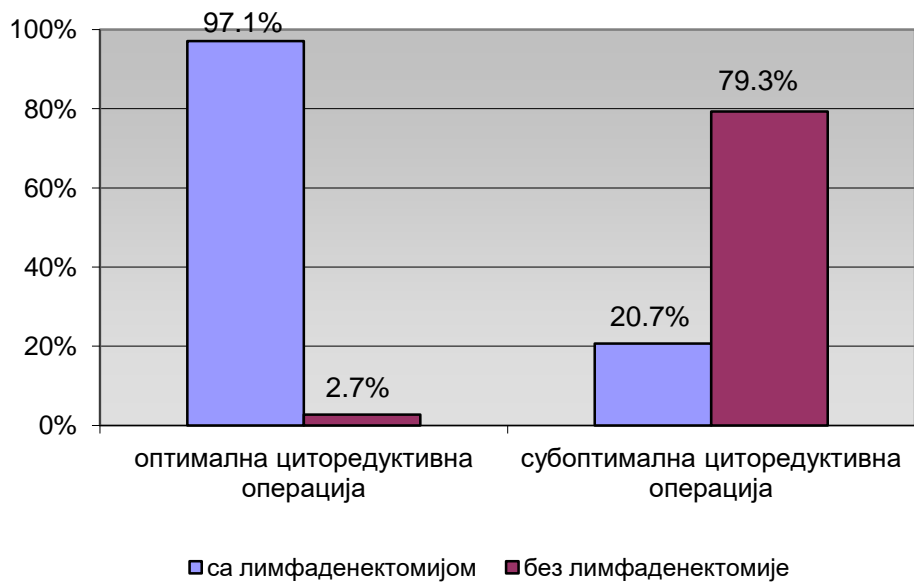
Уочена је статистички значајна разлика у учесталости испитаница са различитим хистолошким градусом епителијалног карцинома оваријума и примарним карцином јајовода, између посматраних група испитаница са оптималним и субоптималним циторедуктивним оперативним захватама (Табела 3.): у групи са субоптималним циторедуктивним оперативним захватом уочена је значајно већа учесталост испитаница са вишим хистолошким градусом тумора, (Слика 6.) У групи са оптималном циторедуктивном операцијом мање од 15% испитаница имало је хистолошки градус III, док су највише биле заступљене испитанице са градусом II, скоро половина испитаница, и нешто мање учесталости биле су испитанице са градусом I, њих око 40%. У групи са субоптималним циторедуктивним захватом, учесталост испитаница са различитим хистолошким градусом била је приближно иста, с тим да су нешто веће заступљености биле испитаница са хистолошким градусом III.

Табела 3. Интраоперативни налаз и врста оперативног захвата

Опште карактеристике (број испитаника (%))		Оперативни захват		Значајност
		Оптимални циторедуктивни	Субоптимални циторедуктивни	
Хистолошки градус	градус I	27 (39,7%)	27 (32,9%)	^a p=0,007*
	градус II	32 (47,1%)	26 (31,7%)	
	градус III	9 (13,2%)	29 (35,4%)	
Лимф- аденектомија	урађена	66 (97,1%)	17 (20,7%)	^a p=0,000*
	није урађена	2 (2,7%)	65 (79,3%)	
РНлимфних жлезда	позитивне жлезде	40 (58,8%)	14 (17,1%)	^a p=0,094
	негативне жлезде	26 (38,2%)	3 (3,7%)	
Резидулни тумор	резидуални тумор 0-1цм	68 (100%)	0 (0%)	^a p=0,000*
	резидуални тумор 2-10цм	0 (0%)	59 (72,0%)	
	резидуални тумор 11-20цм	0 (0%)	17 (20,7%)	
	резидуални тумор >20цм	0 (0%)	6 (7,3%)	
Локализација резидуалног тумора	нема	68 (100%)	0 (0%)	^a p=0,000*
	интрателвично	0 (0%)	25 (30,5%)	
	екстрателвично	0 (0%)	57 (69,5%)	
Интра- оперативне компликације	бешика	5 (7,4%)	2 (2,4%)	^a p=0,162
	црева	10 (14,7%)	9 (11,0%)	
	уретер	5 (7,4%)	2 (2,4%)	
	нема компликација	48 (70,6%)	69 (84,2%)	

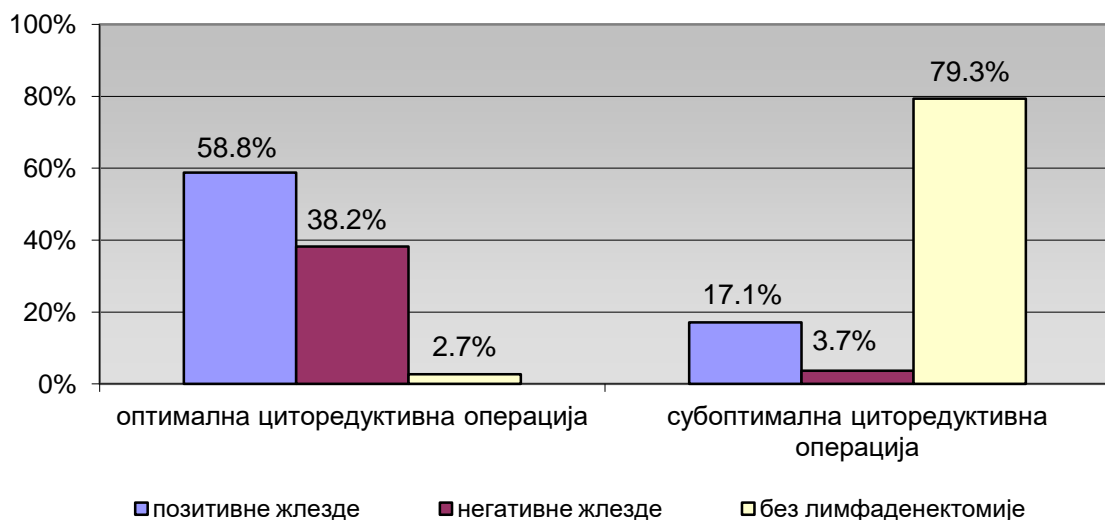
*статистички значајна разлика; ^aχ²-тест;

Посматрано у односу на врсту оперативног захвата, статистички значајна разлика уочена је и заступљености испитаница са урађеном лимфаденектомијом (Табела 3.) У групи са оптималном циторедуктивном операцијом лимфаденектомија није урађена само код две (2.7%) испитанице, док код испитаница са субоптималном циторедуктивном операцијом лимфаденектомија није урађена код 79.3% испитаница (Слика 7.).



Слика 7. Лимфаденектомија и врста оперативног захвата

Код испитаница са лимфаденектомијом, није уочена статистички значајна разлика у учесталости испитаница са позитивним и негативним лимфним жлездама (Табела 3. и Слика 8.).

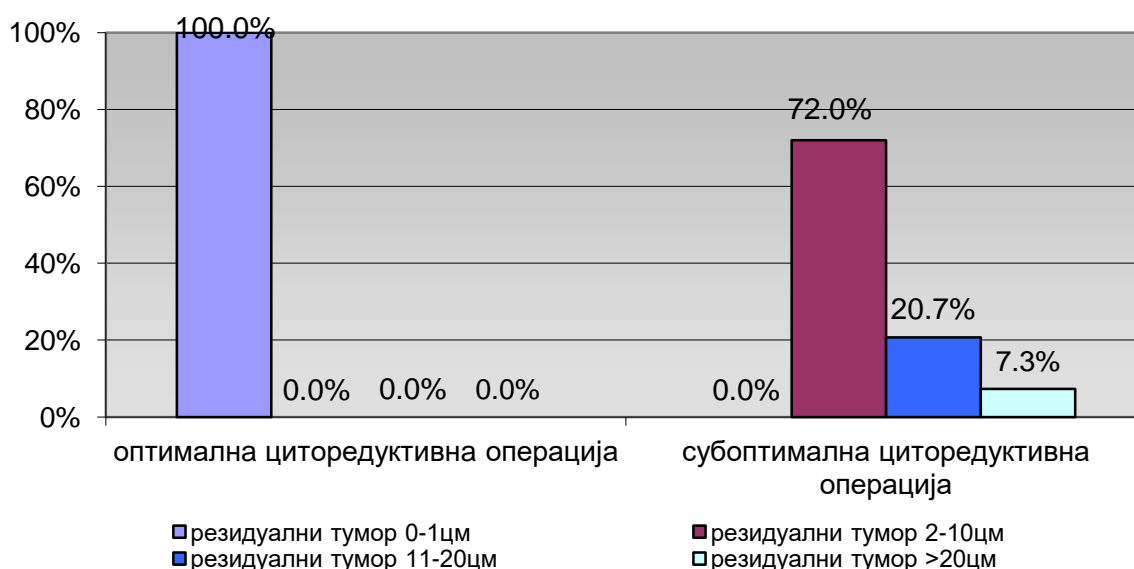


Слика 8. РН лимфних жлезда и врста оперативног захвата

60,6% испитаница код којих је урађена лимфаденектомија из групе са оптималном циторедуктивном операцијом, имало је позитивне лимфне жлезде, а преосталих 39,4% негативне. У групи са субоптималном циторедуктивном операцијом, код 82,4% испитаница са лимфаденектомијом налаз на лимфним жлездама био је позитиван, а код 17,6%, негативан.

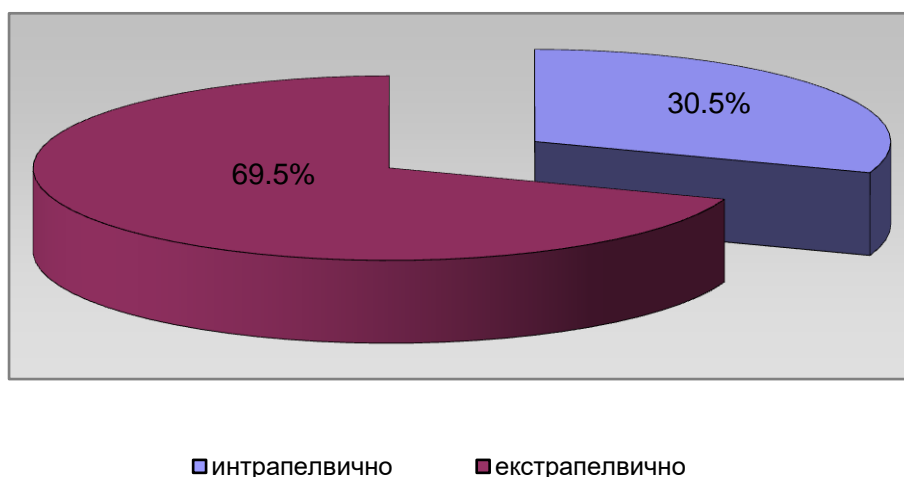
Статистички значајна разлика постојала је у величини резидуалног тумора између испитаница са оптималном и субоптималном циторедуктивном операцијом (Табела 3.). Код

испитаница са субоптималном циторедуктивном операцијом резидуални тумор био је статистички значајно мањи, него код испитаница код којих није била изводљива ова врста оперативног захвата. У групи са оптималним циторедуктивним оперативним захватом код свих испитаница резидуални тумор, ако га је било, био је величине до 1цм. Ове величине резидуални тумор, као и непостојање резидуалног тумора није забележен ни код једне испитанице са субоптималном циторедуктивном операцијом. Највећи број испитаница, око три четвртине (72%) из ове групе имало је резидуални тумор величине 2-10цм, 20,7% испитаница имало је резидуални тумор величине од 11-20цм, док је код преосталих 7,3% имало резидуални тумор већи од 20цм (Слика 9.).



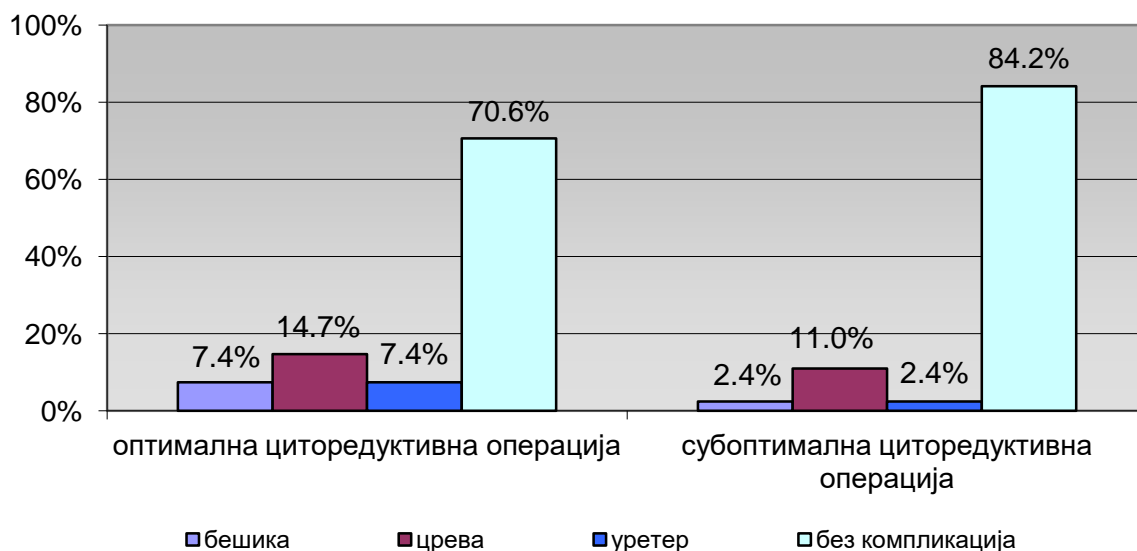
Слика 9. Величина резидуалног тумора и врста оперативног захвата

У групи са оптималном циторедуктивном операцијом није било испитаница са резидуалним тумором (Табела 3.). Статистички значајна разлика уочена је у учесталости испитаница са различитом локализацијом резидуалног тумора, код испитаница са субоптималном циторедуктивном операцијом, слика 10. Испитанице са екстрапелвичном локализацијом тумора статистички значајно више су биле заступљене. Око једне трећине испитаница из ове групе имало је интрапелвичну локализацију резидуалног тумора, а преостале две трећине екстрапелвичну локализацију.



Слика 10. Локализација резидуалног тумора код испитаница са субоптималном циторедуктивном операцијом

Није уочена статистички значајна разлика у учесталости испитаница са различитим интраоперативним компликацијама посматрано у односу на врсту операције (Табела 3.). У обе групе, највише испитаница није имало интраоперативних компликација. Од компликација, најчесталије у обе групе испитаница биле су компликације на цревима, док су компликације на уретеру и бешици биле исте заступљености и код испитаница са оптималним и код испитаница субоптималним оперативним захватом (Слика 11.)



Слика 11. Интраоперативне компликације и врста оперативног захвата

4.3. АНАЛИЗА ПРЕДИКТОРА РАЗЛИКЕ ИЗМЕЂУ ИСПИТАНИЦА СА ОПТИМАЛНОМ И СУБОПТИМАЛНОМ ЦИТОРЕДУКТИВНОМ ОПЕРАЦИЈОМ

Логистичком регресионом анализом издвајани су предиктори разлике између испитаница са епителијалног карцинома оваријума и примарним карцином јајовода код којих је урађена оптимална и субоптимална циторедуктивна операција.

Први део логистичке регресионе анализе јесте униваријантна логистичка регресија којом се испитује могућа разлика између испитаница са оптималном и субоптималном циторедуктивном операцијом у сваком од посматраних фактора понаособ. Фактори који су се униваријантном анализом показали као значајни улазили су у мултиваријантни регресиони модел, где је испитивана независност утицаја сваког фактора који се показао као значајан, у претходном моделу. Статистичка значајност фактора добијен у униваријантном моделу објашњава значај тог фактора на одлуку о извођењу одређене врсте операције, али у присуству свих осталих фактора. Мултиваријантном (вишеструком) логистичком регресионом анализом издвајају се фактори који су били са независним утицајем на одлуку у планирању одређене оперативне технике.

Униваријантном и мултиваријантном регресионом анализом израчунава се и релативни ризик који има највећи значај као “мера повезаности могућег узрока и очекиване последице” (exp (B)) и он нам показује колико пута су испитанице са посматраним факторима ризика под већом вероватноћом о немогућности извођења оптималне циторедуктивне операције.

Униваријантном регресионом анализом као статистички значајни издвојили су се: старост, HE4, Ca125, FIGO стадијум, количина асцита, хистолошки градус, лимфаденектомија и РН лимфних жлезда (Табела 4.).

Мултиваријантном логистичком регресијом као предиктори разлике између посматраних група испитаница са различитим оперативним лечењем епителијалног карцинома оваријума и примарног карцином јајовода издвојили су се HE4, Ca125, количина асцита и лимфаденектомија (Табела 5.). Вредности посматраних тумор маркера корисни показатељи могућег оперативног лечења. Све испитанице са присутним асцитом већим од 1000мл су у групи са лошијом прогнозом за извођење оптималне циторедуктивне операције. Лимфаденектомија која је такође предиктор разлике између испитаница са оптималном и субоптималном циторедуктивном операцијом епителијалног карцинома оваријума и примарног карцинома јајовода, указује на неадекватност субоптималне циторедуктивне операције.

Табела 4. Униваријантна логистичка регресиона анализа посматраних фактора између испитаница код којих су примњене различите оперативне технике

Посматрани фактори	Оптимална vs субоптимална циторедуктивна операција	
	ExpB (95% CI ExpB)	Значајност
Старост	3,351 (1,710-6,564)	p = 0,000*
HE4	1,008 (1,005-1,010)	p = 0,000*
Ca125	1,007 (1,005-1,009)	p = 0,000*
FIGO стадијум	1,965 (1,021-3,780)	p = 0,043*
Асцит	44,756 (16,307-122,836)	p = 0,000*
Хистолошки градус	1,635 (1,065-2,510)	p = 0,025*
Лимфаденектомија	126,176 (28,023-568,125)	p = 0,000*
РН лимфних жлезда	6,515 (3,848-11,030)	p = 0,000*
Интраоперативне компликације	1,421 (0,977-2,067)	p = 0,066

*статистички значајно

Табела 5. Мултиваријантна логистичка регресиона анализа посматраних фактора између испитаница код којих су примњене различите оперативне технике

Посматрани фактори	Оптимална vs субоптимална циторедуктивна операција	
	ExpB (95% CI ExpB)	Значајност
Старост	0,197 (0,017-2,234)	p = 0,190
HE4	1,006 (1,002-1,009)	p = 0,001*
Ca125	1,006 (1,002-1,010)	p = 0,003*
FIGO стадијум	0,309 (0,030-3,177)	p = 0,323
Асцит	9,936 (1,499-65,840)	p = 0,017*
Хистолошки градус	1,345 (0,430-4,205)	p = 0,610
Лимфаденектомија	8,877 (6,685-10,215)	p = 0,002*
РН лимфних жлезда	0,335 (0,042-2,644)	p = 0,299

*статистички значајно

4.4. СЕНЗИТИВНОСТ И СПЕЦИФИЧНОСТ ПРЕДИКТОРА HE4 И CA125

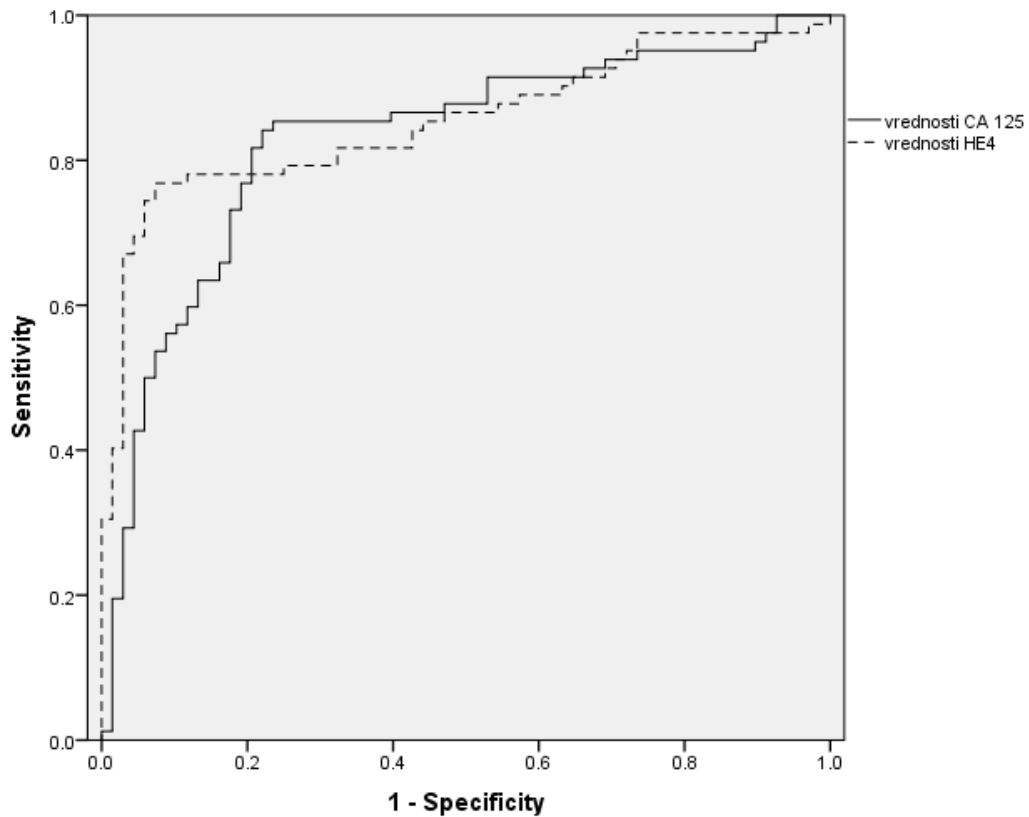
Ваљаност добијених преоперативних предиктора разлике, вредности HE4 и Ca125, између испитаница са различитим оперативним приступом у лечењу епителијалног карцинома оваријума и примарног карцином јајовода представља његову способност да правилно класификује испитанице у групе са различитом врстом оперативног лечења, што представља значајан показатељ при планирању хируршке интервенције код ових пацијенткиња. Почетни корак у одређивању валидности коришћења посматраних тумор маркера у издвајању болесница код којих је могла да се изведе оптимално оперативна лечења, било је коришћење ROC криве односно површине испод криве, ради одређивања статистичке значајности посматраних параметара у реализацији напред наведеног циља.

ROC криве представљају графички приказ сензитивности и специфичности анализираних тумор маркера. Крива која лежи више горе и лево у коришћеном кординантном систему, који на x оси има вредности 1-специфичност а на y оси сензитивност, представља параметар са најбољим перформансама за оцену могућности извођења оптималне циторедуктивне операције, графикон 11. У нашој студији, која је обухватала испитанице са хируршким лечењем епителијалног карцинома оваријума и примарног карцином јајовода, није уочена статистички значајна разлика у валидности ова два тумор маркера у процени могућности извођења оптималне циторедуктивне операције ($p=0,573$). Оба тумор маркера су се показали као статистички значајно валидни у планирању оперативног начина лечења (Табела 6.).

Табела 6. Валидност HE4 и Ca125 у планирању оперативног лечења

Тумор маркери	AUC	Значајност	95% CI AUC*
HE4	0,854	0,000*	0,792-0,916
Ca125	0,828	0,000*	0,760-0,897

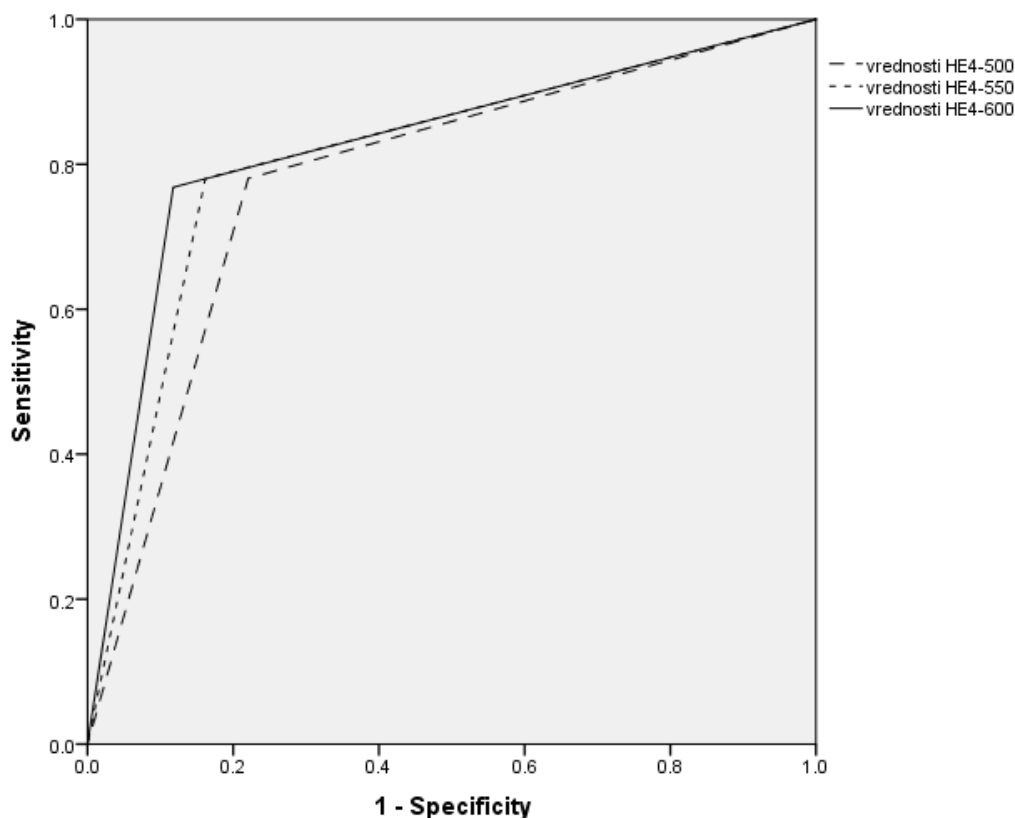
*AUC-Area under the Curve; 95% CI-95% confidence interval: 95% интервал поверења



Слика 12. ROC криве за HE4 и Ca125 у процени могућности извођења оптималне циторедуктивне операције

Обзиром да вредности HE4 и Ca125 имају континуиране вредности тешко је прихватити само једну граничну вредност при доношење одлуке о даљем приступу лечења. Прихватљивије је испитати дијагностичку тачност за више различитих граничних вредности. Гранична вредност (вредност прага, “cut of point”) је вредност теста од које почиње детекција позитивних случајева, односно оне вредности посматраних тумор маркера које нам указују на могућност извођења оптималне или субоптималне циторедуктивне операције.

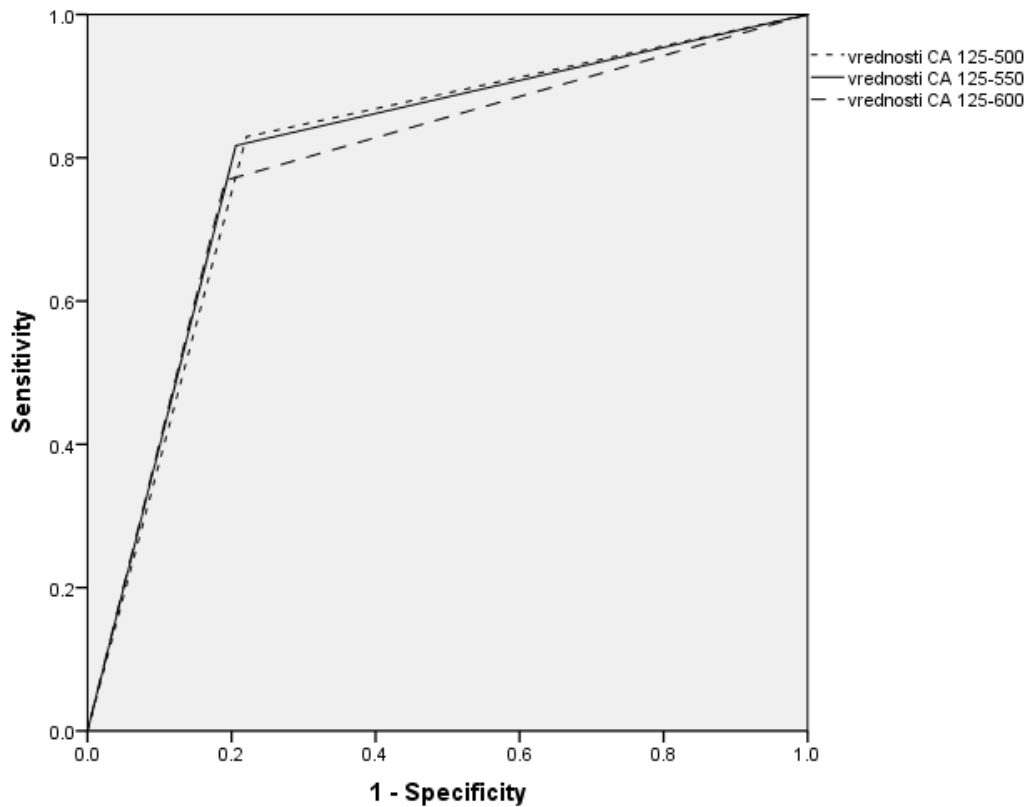
Анализом вредности HE4 и Ca125, код напред урађених ROC криви, код оба посматрана тумор маркера издвојиле су се исте граничне вредности: 500, 550 и 600.



Слика 13. Сензитивност и специфичност за различите граничне вредности HE4

Најоптималнија гранична вредност, која би била корисни показатељ успешног извођења циторедуктивне операције код испитаница са епителијалним карциномом оваријума и примарног карцином јајовода за вредности HE4 била је 600 (односно вредности мање од ове граничне су корисни показатељ за планирање оптималног хирушког лечења) а за Ca125, 550.

Сензитивност служи нам као показатељ могућности туморских маркера да открију испитанице код којих је могуће извести оптимално оперативно лечење. У нашем случају сензитивност забележена код вредности HE4 са граничном вредношћу 600 износила је 88,2%. Наиме код 88,2% испитаница са вредностима HE4 мањим од 600 било је могуће извести оптималну циторедуктивну операцију (Слика 13.). За вредности Ca125 гранична вредност износила је 550, што значи да је вероватноћа могуће оптималне циторедуктивне операције код испитаница са вредностима Ca125 мањим од 550, била 79,4%, (Табела 7.), одн. да је код 79,4% испитаница са Ca125 мањим од 550 била је могућа оптималана циторедуктивна операција (Слика 14.).



Слика 14. Сензитивност и специфичност за различите граничне вредности Ca125

Специфичност одн. вероватноћа субоптималне циторедуктивне операције у групи испитаница са вредностима анализираних тумор маркера већим од граничних вредности износила је 76.8%, указујући да код 76.8% испитаница са вредностима тумор маркера већим од ове вредности једино је била изводљива субоптималана циторедуктивна операција (Слика 13.). Специфичност за Ca125 са граничном вредношћу 550 била је 81.7%, одн. код 81.7% испитаница са вредностима Ca125 већим од граничне била је изводљива само субоптимална циторедуктивна операција (Слика 14.).

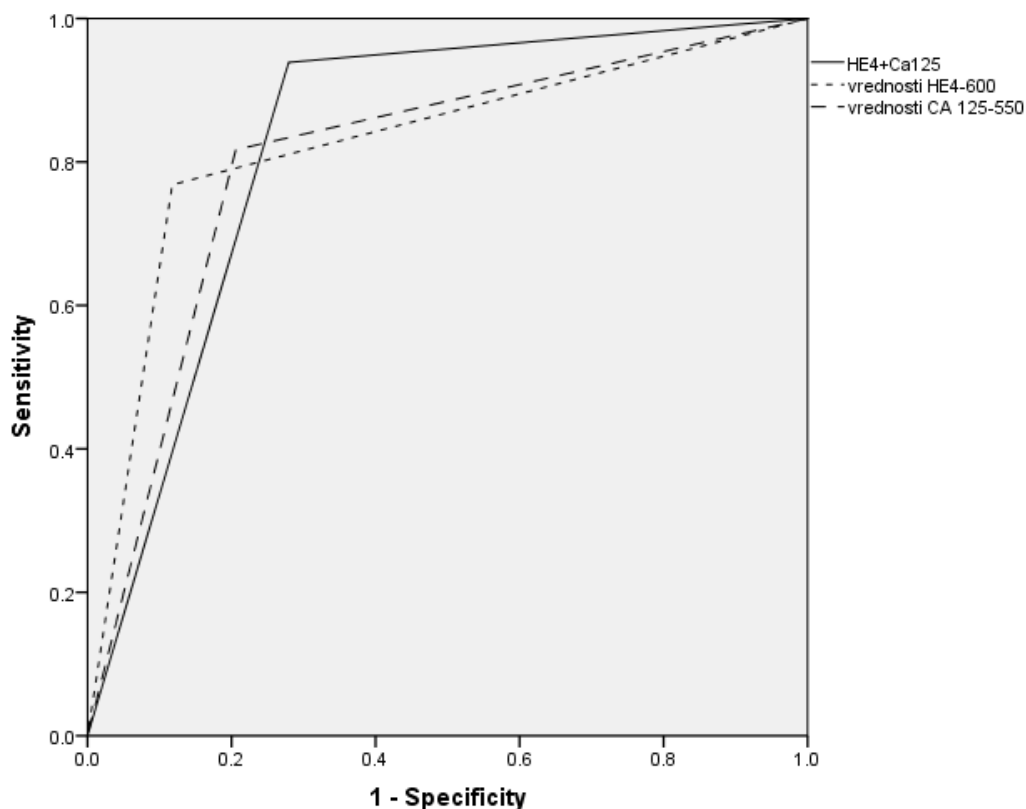
Табела 7. Валидност коришћења посматраних тумор маркера у клиничкој процени извођења оптималног оперативног лечења

Тумор маркери	Cut off	Сензитивност (95% CI)	Специфичност (95% CI)	Значајност	AUC (95% CI)	ППВ (95% CI)	НПВ (95% CI)
HE4	500	0,779 (0,662-0,871)	0,780 (0,675-0,864)	0,000*	0,780 (0,703-0,857)	0,746 (0,629-0,842)	0,810 (0,706-0,890)
	550	0,838 (0,729-0,916)	0,780 (0,675-0,864)	0,000*	0,809 (0,737-0,882)	0,760 (0,647-0,851)	0,853 (0,753-0,924)
	600	0,882 (0,781-0,948)	0,768 (0,662-0,854)	0,000*	0,825 (0,755-0,895)	0,759 (0,650-0,849)	0,887 (0,790-0,950)
Ca125	500	0,779 (0,662-0,871)	0,829 (0,730-0,903)	0,000*	0,804 (0,730-0,879)	0,791 (0,674-0,881)	0,819 (0,720-0,895)
	550	0,794 (0,679-0,883)	0,817 (0,716-0,894)	0,000*	0,806 (0,732-0,879)	0,783 (0,667-0,873)	0,827 (0,727-0,902)
	600	0,809 (0,695-0,894)	0,768 (0,662-0,854)	0,000*	0,789 (0,713-0,864)	0,743 (0,628-0,838)	0,829 (0,725-0,906)
HE4+ Ca125		0,721 (0,599-0,823)	0,939 (0,863-0,980)	0,000*	0,830 (0,758-0,901)	0,907 (0,797-0,969)	0,802 (0,708-0,876)

95% CI-95% интервал поверења; ППВ-позитивна предиктивна вредност; НПВ-негативна предиктивна вредност

Позитивна предиктивна вредност је однос између процента пацијенткиња са вредностима тумор маркера испод граничних вредности и оптималном циторедуктивном операцијом и укупног процента испитаница са вредностима тумор маркера испода граничних. Позитивна предиктивна вредност нам показује који проценат пацијенткиња са вредностима тумор маркера испод граничних у нашем узорку имати и оптимално хируршко лечење (Табела 7.). Негативна предиктивна вредност би био количник процента испитаница субоптималном циторедуктивном операцијом и вредностима тумор маркера изнад граничних и укупног процента испитаница са вредностима тумор маркера изнад граничних. Она нам показује који ће проценат испитаница са вредностима тумор маркера изнад граничних имати и субоптимално хируршко лечење (Табела 7.).

Највећа валидност у клиничком одлучивању добијена је са клиничким разматрањем оба тумор маркера заједно (Табела 7.).



Слика 15. Сензитивност и специфичност оба тумор маркера

У случају да су оба тумор маркера испод граничних вредности вероватноћа да ће код пацијенткиње бити изводљива оптимална циторедуктивна операција износила је 72,1%. Ова вероватноћа није била већа од вероватноћа које смо добили разматрањем сваког тумор маркера понаособ. Посматрањем оба тумор маркера повећана је специфичност односно

процена могућности извођења само субоптималне операције. Наиме ако испитаница има само један тумор маркер испод граничне вредности или су оба тумор маркера изнад граничне вредности, вероватноћа да ће се морати приступити субоптималној циторедуктивној операцији износила је чак 93,9% (Слика 15.).

5. ДИСКУСИЈА

Малигни тумори јајника и јајовода представљају водећи узрок смрти жена оболелих од малигнух тумора женских полних органа. Као друга најчешћа малигна неоплазма, одмах иза карцинома грлића, ови тумори и поред значајних помака у терапијском погледу и даље имају лошу прогнозу (5). Резултати лечења су много лошији од резултата који су постигнути у циљу лечења других малигнух тумора гениталног тракта. Разлог високе стопе морталитета лежи у чињеници да се највећи број новооткривених случајева налази у моменту када је болест у узнапредовалом стадијуму III или IV (39, 72,74 , 85).

И у овој студији све болеснице су имале тумор стадијума III или IV, а учесталост испитаница старијих и млађих од 50 година је била је приближно иста, што је слично подацима досадашњих истраживања (86).

Оптимална циторедукција, односно радикална операција је најважнији параметар на који се може утицати у циљу постизања бољег преживљавања и периода болести у ремисији (85,86). Међутим, код око 20% пацијенткиња у одмаклој фази болести немогуће урадити комплетну циторедукцију. Оптималне стопе циторедукције варирају између 41,5% и 80% (3, 73, 87-89). Веће стопе оптималне циторедукције су удружене са повећаним оперативним морбидитетом, временом трајања операције и губитком крви. У мањем броју клиничких студија показано је да је просечно преживљавање после оптималне циторедукције било тридесет девет месеци у поређењу са седамнаест месеци код субоптималне циторедукције (87). Показало се да су старост, хистолошки тип тумора, резидуални тумор, стадијум болести и биологија тумора прогностички фактори који су најбољи предиктори преживљавања (39). Због тога је неопходно да се што боље уради преоперативна дијагностика, односно да се, поред постојећих, изнађу и нови параметри на основу којих је могуће што ближе прогнозирати које су пацијенткиње кандидати за оптималну циторедукцију тумора (72,74, 85).

У овој студији се показало да је старост од значаја за предвиђање оптималне циторедукције, јер је у групи болесница млађих од педесет година оптимална циторедукција постигнута у високом проценту. Препоручено је да се и старост болесница узме у разматрање као могући предиктор хируршке ресектабилности (90). Такође, од значаја је и стадијум болести: у болесница чија је болест у стадијуму Figo III значајно више се постиже оптимална циторедукција од оних у стадијуму FIGO IV.

Доскора је С-125 био једини туморски маркер који се користе у дијагностици карцинома оваријума и јајовода, а и данас се много користи (91, 92). Одређивање концентрације овог маркера у серуму се сматра „златним стандардом“ за дијагностику, предикцију оперативног захвата и праћење терапије гинеколошких малигнома (88, 89, 91, 93-95).

Међутим, сензитивност и специфичност С-125 су ниски (96), јер његова концентрација може бити повишена и код различитих бенигнух лезија (44), па је од ограничене вредности у разликовању бенигнух од малигнух лезија тумора женске мале карлице (86, 97, 98). Повишене концентрације овог маркера се могу наћи и код различитих малигнух и бенигнух лезија и ван мале карлице (99-103).

Изналазе се и новији туморски маркери за малигноме оваријума на пр. простатин (41) и остеопонтин (42). Од новијих туморских маркера сада се највише користи HE4 (human epididymis protein 4) (104). Показано је да је он сензитивнији и специфичнији од С125 (43), па и кориснији за дијагнозу карцинома оваријума (54, 105, 103). Овај маркер се користи за диференцијалну дијагнозу, јер може да разликује карцином оваријума од осталих туморских маса у малој карлици жене (4, 106, 107), да разликује бенигне од малигнух лезија оваријума (96, 98, 108-114), као и туморе јајника од гастроинтестиналних метастаза у јајнику (115). Осим тога, серумска концентрација HE4 омогућује процену проширености оваријалног тумора (116).

HE4 се показао и као добар прогностички маркер, јер је ризик од оваријалног карцинома значајно већи код жена са повишеним концентрацијама овог молекула (108).

Туморски маркер HE4 је сензитиван и за рекурентну болест, па се користи и за праћење (follow-up) после хемиотерапије (98). Одређивање промена серумских концентрација помаже у процени одговора на терапију и указује на релапс болести (91, 104) Због свих ових налаза, HE4 се сматра да је од помоћи и у дијагнози и прогнози оваријалног карцинома (117). Све ово је важно због тога што се на основу овога одређује одговарајући третман, као и због тога што се избегавају непотребне хируршке процедуре.

Као предиктор исхода циторедуктивне хируршке терапије, HE4 се показао бољим од СА125, када су серумске концентрације ова два маркера мерена истовремено у истих пацијената (3, 105, 109, 110). Од коришћеног читавог спектра туморских маркера у једној студији, показало се да само HE4 може да предвиди у којих пацијената је могуће урадити оптималну циторедукцију, а вероватно и одговор на аналоге платине у првој линији

хемиотерапије оваријалног канцера (Chudecka-Głaz), што није успело када је коришћен C-125 (118). Ипак, и даље се најчешће користите оба туморска маркера као предиктори успеха циторедуктивне терапије (63, 96), у диференцијалној дијагнози туморских маса у малој карлици жене (20), или се изналазе различити индекси којима се израчунавају очекивани исходи терапије (113, 119, 120). Међутим, има и супротних налаза. Тако је нађено да, иако главна предност HE4 лежи у његовој специфичности у односу на C-125 са или без RMI и ROMA индекса, ипак нема користи од комбинације оба маркера у клиничкој пракси (120).

Овде нас је највише занимало које вредности туморских маркера могу имати предиктивну вредност за обим хируршког захвата. У нашим испитивањима гранична вредност за HE4 је износила 600U/mL, а за C-125 550U/mL. Ове граничне вредности се разликују од студије до студије: за C-125 у већини студија она износи 500U/mL (88, 89, 93,121), а у једној 414 U/mL (3) (Табела бр. 8). Граничне вредности за HE4 знатно варирају: у једној студији су износили 262 pmol/L (3), а у другој 473 pmol/L (121). Међутим, могуће је и да граничне вредности зависе и од расних разлика (110).

У нашој студији оба туморска маркера су се показали као валидни у планирању оперативног начина лечења. Значајно већи број болесница са вредностима HE4 већим од 600 и C-125 већим од 550U/mL су имале субоптималну редукцију тумора. Chi и сар. су такође показали да су преоперативне серумске концентрације C-125 веће од 550U/mL предиктор субоптималне циторедукције (88, 122).

Највећа валидност у клиничком одлучивању добијена је са клиничким разматрањем оба туморска маркера заједно (50). Посматрањем оба тумор маркера повећана је специфичност, односно процена могућности извођења само за субоптималну циторедукцију; ако испитаница има само један тумор маркер испод граничне вредности, или су оба туморска маркера изнад граничне вредности, вероватноћа да ће се морати приступити субоптималној циторедуктивној операцији је 93,9%. У случају да су оба тумор маркера испод граничних вредности вероватноћа да ће код пацијенткиње бити изводљива оптимална циторедуктивна операција износила је 72,1%. Ова вероватноћа није била већа од вероватноће које смо добили разматрањем сваког туморског маркера понаособ. Chen је показао да је разлика AUC између HE4 и CA125 (0.793 vs. 0.663) указивала на бољу предиктивну вредност HE4; ако је преоперативна вредност HE4 износила 154.3pmol/L, то је била гранична вредност (са сензитивношћу 92% и специфичношћу 69%) која је идентификовала болеснице којима неће користити интервална циторедукција (109).

Табела 8. Comparison of studies assessing utility of preoperative CA125 and/or HE4 to predict OD

Study	No. of stage III and IV	Age (year) ^a	OD rate (%)	Item	Cut-off value	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)	AUC
Chi et al. (6)	277 ^b	62	80	CA125	500 U/mL	45	64	83	23	No area calculated
Vorgias et al. (7)	426 ^c	62	41.5	CA125	500 U/mL	78.5	89.6	85	85	No area calculated
Angioli et al. (8)	57 ^d	59	63.2	CA125	414 U/mL	58	84	80	51	0.68
				HE4	262 pmol/L	86	89	93	77	0.86
Barlow et al. (9)	164 ^e	58	47	CA125	500 U/mL	66	59	64	36	0.67
Tang et al.	90	55	48	CA125	500 U/mL	80	40	59	65	0.60
				HE4	473 pmol/L	81	56	61	73	0.72

^a, median; ^b, ovarian cancer 232, tube cancer 9 and peritoneal carcinoma 36 (stage III 233, stage IV 44); ^c, ovarian cancer stage III and IV only; ^d, ovarian cancer only; ^e, ovarian cancer stage III and IV only; HE4, human epididymis protein 4; OD, optimal debulking; PPV, positive predictive value; NPV, negative predictive value; AUC, area under the curve.

Preuzeto iz: Tang Z, Xiaohong C, Xue Y, et al. Usefulness of human epididymis protein 4 in predicting cytoreductive surgical outcomes for advanced ovarian tubal and peritoneal carcinoma. Chin J Cancer Res 2015;27:309-17.

Униваријантном и мултиваријантном регресионом анализом израчунава се релативни ризик који има највећи значај као “мера повезаности могућег узрока и очекиване последице”, а који показује колико пута су испитанице са посматраним факторима ризика под већом вероватноћом о немогућности извођења оптималне циторедуктивне операције. Униваријантном регресионом анализом као статистички значајни издвојили су се: старост, HE4, Ca125, FIGO стадијум, количина асцита, хистолошки градус, лимфаденектомија и РН лимфних жлезда.

Мултиваријантном логистичком регресијом као предиктори разлике између посматраних група испитаница са различитим оперативним лечењем епителијалног карцинома оваријума и примарног карцином јајовода издвојили су се HE4, Ca125, количина асцита и лимфаденектомија. Вредности ових туморских маркера су корисни показатељи могућности за врсту оперативног лечења.

Све испитанице са присутним асцитом већим од 1000мл су у групи са лошијом прогнозом за извођење оптималне циторедуктивне операције, а самим тим и са већом вероватноћом за лошим исходом лечења.

Лимфаденектомија, која је такође предиктор разлике између испитаница са оптималном и субоптималном циторедуктивном операцијом епителијалног карцинома оваријума и примарног карцином јајовода, указује на неадекватност субоптималне циторедуктивне операције. Показано је да лимфаденектомија има ефекта на продужено преживљавање (без прогресије и рекурентне болести, али само код пацијенткиња са узнатредовалом болести) (123).

Сви ови резултати, наши (124), горепоменутих аутора, као и оних других (125-134), посматрани у целисти, потврђују да је предикција успешности циторедуктивне терапије карцинома оваријума у одмаклим стадијумима утолико поузданија, уколико се већи број варијабли - могућих предиктора користи у преоперативном поступку.

6. ЗАКЉУЧЦИ

Значајни предиктори (не) могућности извођења оптималне циторедукције су старост, HE4, Ca125, FIGO стадијум, количина асцита, хистолошки градус, лимфаденектомија и РН лимфних жлезда.

Предиктори разлике између посматраних група испитаница са различитим оперативним лечењем епителијалног карцинома оваријума и примарног карцином јајовода су се HE4, Ca125, количина асцита и лимфаденектомија.

Гранична преоперативна серумска концентрације туморског маркера CA125 износи 550U/mL.

Гранична преоперативна серумска концентрације туморског маркера HE4 износи 600U/mL.

Преоперативно истовремено одређивање серумских концентрација оба туморска маркера повећава специфичност, односно процену могућности извођења само за субоптималну циторедукцију.

Преоперативне вредности оба туморска маркера ниже од граничних су предиктори оптималне примарне циторедуктивне хирургије код одмаклих стадијума епителијалног карцинома јајника и примарног карцинома јајовода.

У великом проценту болесница старости испод 50 година постиже се оптимална циторедукција.

Болеснице са епителијалним карциномом оваријума и примарним карциномом јајовода, FIGO стадијума III и IV, код којих је спроведен оптимални циторедуктивни захват, имале су значајно мањи волумен интраоперативно евакуисане слободне течности од болесница са субоптималним циторедуктивним захватом.

Пацијенткиње са епителијалним карциномом оваријума и примарним карциномом јајовода, FIGO стадијума III и IV, код којих је спроведен оптимални циторедуктивни захват имају знатно мањи број позитивних лимфних чворова од пацијенткиња код којих је спроведена субоптимална циторедукција.

Серумске концентрације HE4 и Ca125, количина асцита и лимфаденектомија су предиктори разлике између болесница од епителијалног карцинома оваријума и примарног карцином јајовода са различитим оперативним лечењем.

7. ЛИТЕРАТУРА

1. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2013;63:11–30.
2. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer Statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 2008;58:71-96.
3. Angioli R, Plotti F, Capriglione S, et al. Can the preoperative HE4 level predict optimal cytoreduction in patients with advanced ovarian carcinoma? *Gynecol Oncol* 2013;128:579-83.
4. Huhtinen K, Suvitie P, Hiissa J, et al. Serum HE4 concentration differentiates malignant Ovarian tumours from ovarian endometriotic cysts. *Br J Cancer* 2009;100:1315-9.
5. Tortorelo LG, Mitchell MF. The epidemiology of ovarian cancer. *J Cell Biochem* 2004;59:200-7.
6. International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. Приступљено 2015. Доступно на: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_Sheets_population.aspx
7. WHO. Cancer Mortality Database, International Agency for Research on Cancer-IARC, Lyon, France, 2012. Available at: <http://www-dep.iarc.fr/WHODb/WHODb.htm>, Last update: 06-Nov-2012
8. Knežević T, Ivanović I, Radović Lj, et al. Health Statistical Yearbook of Republic of Serbia 2010, Zdravstveno-statistički godišnjak Republike Srbije 2010. Institut za javno zdravlje Srbije "Dr Milan Jovanović Batut", Institut-Batut, Beograd, 2011. Доступно на: <http://www.batut.org.rs>
9. Miljuš D, Živković S, Savković S. Cancer Incidence and Mortality in Central Serbia-2010, Incidencija i mortalitet od raka u centralnoj Srbiji- 2010. Registar za rak u centralnoj Srbiji, Institut za zaštitu zdravlja Srbije, Beograd, 2012. Доступно на: <http://www.batut.org.rs/>
10. Farlay J, Shin HR, Bray F, et al. GLOBOCAN 2008, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No. 10. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer 2010. Доступно на :<http://globocan.iarc.fr>
11. National Cancer Institute 133 SEER Survival Monograph. National Cancer Institute, SEER.2012. Доступно на: http://seer.cancer.gov/publications/survival/surv_ovary.pdf
12. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2010, National Cancer Institute. Bethesda, MD, based on November 2012 SEER data submission, posted to the SEER web site, 2013.Доступно на: http://seer.cancer.gov/1975_2010
13. Kalampokas E, Kalampokas T, Tourountous I. Primary fallopian tube carcinoma. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.*2013;168:155-61.

14. Koo YJ, Im KS, Kwon YS, et al. Primary fallopian tube carcinoma: A clinicopathological analysis of a rare entity. *Int J Clin Oncol* 2011;16:45-9.
15. Pectasides D, Pectasides E, Economopoulos T. Fallopian tube carcinoma: A Review *Oncologist* 2006;11:902-12.
16. Stewart SL, Wike JM, Foster SI, et al. The incidence of primary fallopian tube Cancer in the United States. *Gynecol Oncol* 2007;107:392-7.
17. Bahar SK, Brand H, Sapoznik S, et al. Exposure of fallopian tube epithelium to follicular fluid mimics carcinogenic changes in precursor lesions of serous papillary carcinoma. *Gynecol Oncol* 2014;132:322-7.
18. Dubeau L, Drapkin R. Coming into focus: The nonovarian origins of ovarian cancer. *Ann Oncol* 2013;24:28-35.
19. Koch M, Gaedke H, Jenkins H. Family history of ovarian cancer patients: a case-control study. *Int J Epidemiol* 1998;18:782-5.
20. Bristow RE, Palis BE, Dennis S, Chi DS, 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. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2010.05.025>
21. Flaming GF, Ronnett BM and Seidman J. Epithelial ovarian cancer. In: Barakat RR, Markman M and Randall ME, eds. *Principles and Practice of Gynecologic Oncology*, 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins;2009:763-836.
22. Mørch LS, Lokkegaard E, Andreasen AH, et al. hormone therapy and ovarian cancer. *JAMA* 2009;302:298-305.
23. Hankinson SE, Danforth KN. Ovarian cancer. In: Schottenfeld D, Fraumeni JF, Eds. *Cancer epidemiology and prevention*. New York: Oxford University Press 2006;1013-26.
24. Finch A, Beiner M, Lubinski J, et al. Salpingo-oophorectomy and the risk of ovarian, fallopian tube, and peritoneal cancers in women with a BRCA1 or BRCA2 Mutation. *JAMA* 2006;296:185-92.
25. Rebbeck TR, Lynch HT, Neuhausen SL, et al. Prophylactic oophorectomy in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. *N Engl J Med* 2002;346:1616-33.
26. Boyd J. Specific keynote: hereditary ovarian cancer: What we know. *Gynecol Oncol* 2003;88:11-13.
27. Kauff ND, Barakat RR. Risk-Reducing Salpingo-Oophorectomy in Patients With germline Mutations in BRCA1 or BRCA2. *J Clin Oncol* 2007;25:291-7.

28. Merritt MA, Tzoulaki I, van den Brandt PA, et al. Nutrient-wide association study of 57 foods/nutrients and epithelial ovarian cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition study and the Netherlands Cohort Study. *Am J Clin Nutr* 2016;103:161-7.
29. Karakaya BK, Başer E, Bildac B, et al. Alternative tumor markers in the diagnosis of ovarian cancer. *Ginekologia Polska* 2016; 87: 565–9.
30. Clarke-Pearson DL. Clinical practice. Screening for ovarian cancer. *N Engl J Med* 2009;361:170-7.
31. Johnson CC, Kessel B, Riley TL, et al. The epidemiology of CA-125 in women without evidence of ovarian cancer in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer (PLCO) Screening Trial. *Gynecol Oncol* 2008;110:383-9.
32. Menon U. Ovarian cancer screening. *CMAJ* 2004;171:323-4.
33. Calogne N. Screening for ovarian cancer: recommendation statement. *Ann Fam Med* 2004;2:260-2.
34. Brown DL, Andreotti RF, Lee SI, et al. ACR appropriateness criteria(c) ovarian cancer screening. *Ultrasound Q* 2010;26:219-23.
35. De Priest P, De Simone PC. Ultrasound Screening for the Early Detection of Ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:194-9.
36. Olivier RI, Lubsen-Brandtsma MA, Verhoef S, et al. CA 125 and transvaginal ultrasound monitoring in high-risk woman cannot prevent the diagnosis of advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2006;100:20-6.
37. Yokoyama Y, Higuchi T, Miyunma H. The potential and problems of screening for ovarian cancer. *Eur J Gynecol Oncol* 2005;26:241-3.
38. Bell JG. Early detection of ovarian cancer: if only we had a "Pap smear" for this disease. *Cancer* 2011;117:4340-2.
39. Ataseven B, Chiva LM, Philipp Harter F, et al. FIGO stage IV epithelial ovarian, fallopian tube and peritoneal cancer revisited. *Gynecologic Oncology* 142 (2016) 597–607.
40. Schummer M, Drescher C, Forrest R, et al. Evaluation of ovarian cancer remission markers HE4, MMP7 and mesothelin by comparison to the established marker CA125. *Gynecol Oncol* 2012;12:565–9.
41. Mok SC, Chao J, Skates S, et al. Prostatein, a potential serum marker for ovarian cancer: identification through microarray technology. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:1458-64.

42. Kim JH, Skates SJ, Uede T, et al. Osteopontin as a potential diagnostic biomarker for ovarian cancer. *JAMA* 2002;287:1671-9.
43. Drapkin R, von Horsten HH, Lin Y, et al. Human epididymis protein 4 (HE4) is a secreted glycoprotein that is overexpressed by serous and endometrioid ovarian carcinomas. *Cancer Res* 2005;65:2162-9.
44. Bast RC Jr. Status of tumor markers in ovarian cancer screening. *J Clin Oncol* 2003; 21:S200–S205.
45. Buys SS, Partridge E, Black A, et al. Effect of screening on ovarian cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2011;305:2295-303.
46. Menon S, Deodhar K, Rekhi B, et al. Unilateral malignant struma ovarii in a case of bilateral ovarian teratoma with raised CA-125 level: a rare case with treatment dilemmas. *Indian J Pathol Microbiol* 2011;54:578-80.
47. Markman M, Liu PY, Rothemberg ML, et al. Pretreatment CA 125 and Risk of Relapse in Advanced Ovarian Cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:1454-8.
48. Glutecin M, Dursun P, Guler T, et al. Preoperative CA 125 levels: Corelation with clinico-pathologic factors. *Int J Gynecol Cancer* 2005;15:51-80.
49. Sharma S, Raghava R, O’Kennedy R et al. Advances in ovarian cancer diagnosis: A journey from immunoassays to immunosensors. *Enzyme and Microbial Technology* 2016;89: 15–30.
50. Bian J, Li B, Kou XJ, et al. Clinical significance of combined detection of serum tumor markers in diagnosis of patients with ovarian cancer. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013;14: 6241–3.
51. Allard J, Somers E, Theil R, et al. Use of a novel biomarker HE4 for monitoring patients with epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 5535.
52. Jordan SM, Bristow RE. Ovarian cancer biomarkers as diagnostic triagetests, *Curr Biomark Find* 2013;3:35–42.
53. Montagnana M, Danese E, Giudici S, et al. HE4 in ovarian cancer: from discovery to clinical application. *Adv Clin Chemistry* 2011;55:1-20
54. Chang X, Ye X, Dong L, et al. Human epididymis protein 4 (HE4) as a serum tumor biomarker in patients with ovarian carcinoma. *Int J Gynaecol Cancer* 2011;21:852-8.
55. Prat J. Ovarian, fallopian tube and peritoneal cancer staging: Rationale and explanation of new FIGO staging 2013. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology* 29 (2015) 858e869.

56. Hynninen J, Kemppainen J, Lavonius M, et al. A prospective comparison of integrated FDG-PET/contrast-enhanced CT and contrast-enhanced CT for pretreatment imaging of advanced epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2013;131:389-94.
57. Bharwani N, Reznick RH, Rockall GA. Ovarian Cancer Management: the role of imaging and diagnostic challenges. *Eur J Radiol* 2011;78:41-51.
58. Sahdev A. Ct in ovarian cancer staging: how to review and report with emphasis on abdominal and pelvic disease for surgical planning. *Cancer Imaging* 2016;16:19. DOI: 10.1186/s40644-016-0076-2
59. Davarpanah AH, Kambadakone A, Holalkere NS, et al. Diffusion MRI of uterine and ovarian masses: identifying the benign lesions. *Abdom Radiol (NY)* 2016 Sep 22; DOI: 10.1007/s00261-016-0909-2
60. Berek JS, Crum C, Friedlander M. Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum (FIGO CANCER REPORT 2012). *Int J Gynecol Obstet* 2012;119S2: S118–S129.
61. Yao Y, Li X, Yang Y, et al. Robotic surgery in the management of early ovarian malignancy tumors. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 2015;50:603-7.
62. Stefanović A, Jeremić K, Kadije S, et al. Intestinal surgery in treatment of advanced ovarian cancer-review of our experience. *Eur J Gynaecol Oncol* 2011;32:419-22.
63. Kondalsamy-Chennakesavan S, Hackethal A, Bowtell D, on behalf of the Australian Ovarian Cancer Study Group, Andreas Obermair Differentiating stage 1 epithelial ovarian cancer from benign ovarian tumours using a combination of tumour markers HE4, CA125, and CEA and patient's age. *Gynecol Oncol* 2013; 129: 467–71.
64. Karselandze IA. Grading in ovarian cancer. *Eur J Gynaecol Oncol* 2002;23:173-7.
65. Tavassoli FA, Devilee P.(EDS). World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs. IARC Press: Lyon 2003.
66. Bohara S, Aqarwal S, Khuraijam B, et al. Strumal carcinoid ovary with mucinous cystadenoma presenting as a large abdominal mass and increased tumour marker level. *J Obstet Gynaecol* 2013;33:637-9.
67. Cordon I, Leunen K, Van Group T, et al. Management of borderline ovarian neoplasms. *Clin Oncol* 2007;25:2928-37.
68. Demirkiran F, Sal V, Bese T, et al. Risk factors for recurrence of borderline ovarian tumors: A tertiary centre experience. *J Obstet Gynaecol* 2016 Aug 25; DOI: 10.1080/01443615.2016.1188276).

69. Asaturova Av, Ezhova LS, Faizullina NM, et al. The morphological and immunohistochemical characteristics of changes in the fallopian tube mucosa in ovarian epithelial tumors. *Arkh Patol* 2016 Mar-Apr;78:3-9.
70. Mangili G, Somigliana E, Giorgione V, et al. Fertility preservation in women with borderline ovarian tumours. *Cancer Treat Rev* 2016;49:13-24.
71. Zapardiel I, Diestro MD, Aletti G. Conservative treatment of early stage ovarian cancer: Oncological and fertility outcomes. *EJSO* 2014;40 387e393.
72. Vergote I, Amant F, Kristensen G, et al. Primary surgery or neoadjuvant chemotherapy followed by interval debulking surgery in advanced ovarian cancer. *Eur J Cancer* 2011;47:88-92.
73. Vergote I, Tropé C, Amant F, et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. *N Engl J Med* 2010;363:943-53.
74. Vergote IB, Van Nieuwenhuysen E, Vanderstichele A. How to Select Neoadjuvant Chemotherapy or Primary Debulking Surgery in Patients With Stage IIIC or IV Ovarian Carcinoma. *J Clin Oncol* 2016 Sep 19; DOI: 10.1200/JCO.2016.69.7458.
75. Tangjitgamol S, Manusirivithaya S, Laopaiboon M, et al. Interval debulking surgery for advanced epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;1:CD0066014
76. Ozols RF. Systematic Therapy for Ovarian Cancer: Current status and new treatments. *Semin Oncol* 2006;1:455-11.
77. Winter-Roach BA, Kitchener HC, Lawrie TA. Adjuvant (post-surgery) chemotherapy for early stage epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2012 Mar 14; DOI: 10.1002/14651858.CD004706.
78. Gershenson DM, Frazier AL. Conundrums in the management ovarian germ cell tumors: Toward lessening acute morbidity and late effects of treatment. *Gynecol Oncol* 2016 Aug 25; DOI: 10.1016/j.ygyno.2016.08.329.
79. Talukdar S, Kumar S, Bhatla N, et al. Neo-adjuvant chemotherapy in the treatment of advanced malignant germ cell tumors of ovary. *Gynecol Oncol* 2014;132:28-32.
80. Gray H, Shah C, Swensen R, et al. Alternative intraperitoneal chemotherapy regimens for optimally debulked ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2010;116:340-4.
81. Balaphas A, Belfontali V, Ris F, et al. Management of peritoneal carcinomatosis with cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Rev Med Suisse* 2016;12:1190-4.

82. Wimberger P, Lehman N, Kimming R, et al. Prognostic factors for complete debulking in advanced ovarian cancer and its impact on survival. An exploratory analysis of a prospectively randomized phase III study. Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group (ARGO-OVAR). *Gynecol Oncol* 2007;106:69-74.
83. Wright JD, Chen L, Tergas AI, et al. Trends in relative survival for ovarian cancer from 1975 to 2011. *Obstet Gynecol* 2015;125:1345-52.
84. Timmerman D, Van Calster B, Testa A, et al. Predicting the risk of malignancy in adnexal masses based on the Simple Rules from the International Ovarian Tumor Analysis group. *Am J Obstet Gynecol* 2016;214:424-37.
85. Vinotha T, Anitha T, Ajit S, et al. The Role of Completion Surgery in Ovarian Cancer. *The Journal of Obstetrics and Gynecology of India* 2016;66(S1):S435–S440. DOI 10.1007/s13224-015-0796-4.
86. Salani R, Axtell A, Gerardi M, et al. Limited utility of conventional criteria for predicting unresectable disease in patients with advanced stage epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2008;108:271-5.
87. Peirreti M, Zanagnolo V, Aletti GD, et al. Role of maximal primary cytoreductive surgery in patients with advanced epithelial ovarian and tubal cancer: Surgical and oncological outcomes. Single institution experience. *Gynecol Oncol* 2010;119:259-64.
88. Chi DS, Venkatraman ES, Masson V, et al. The ability of preoperative serum CA-125 to predict optimal primary tumor cytoreduction in stage III epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 2000;77:227–31.
89. Barlow TS, Przybylski M, Schilder JM, et al. The utility of presurgical CA125 to predict optimal tumor cytoreduction of epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2006;16:496-500.
90. Kang S, Park SY. To predict or not to predict? The dilemma of predicting the risk of suboptimal cytoreduction in ovarian cancer. *Ann Oncol* 22 (Supplement 8): viii23–viii28, 2011. doi:10.1093/annonc/mdr530
91. Granato T, Porpora MG, Longo F, Angeloni A, Manganaro L, Anastasi E. HE4 in the differential diagnosis of ovarian masses. *Clin Chim Acta* 2015; 446: 147–55.
92. Tran Janco JM, Glaser G, Kim B, et al. Development of a prediction model for residual disease in newly diagnosed advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2015;138:70–7.

93. Vorgias G, Iavazzo C, Savvopoulos P, et al. Can the preoperative CA-125 level predict cytoreduction in patients with advanced ovarian carcinoma? A single institution cohort study. *Gynecol Oncol* 2009;112:11-5.
94. Rustin GJ, Vergote I, Eisenhauer E, et al. Definitions for response and progression in Ovarian Cancer Clinical Trials Incorporating RECIST 1.1 and CA125 Agreed by the Gynecological Cancer Intergroup (GCIG). *Int J Gynecol Cancer* 2011;21:419–23.
95. Rodriguez Gómez-Hidalgo N, Martinez-Cannon BA, Nick AM, et al. Predictors of optimal cytoreduction in patients with newly diagnosed advanced-stage epithelial ovarian cancer: Time to incorporate laparoscopic assessment into the standard of care. *Gynecol Oncol* 2015;137:553–8.
96. Sevinc A, Adli M, Kalender ME, et al. Benign causes of increased serum CA125 concentration. *Lancet Oncol* 2007;8:1054–5.
97. Li L, Wan J, Cai G et al. Value of serum human epididymis secretory protein 4 as a marker for differential diagnosis of malignant and benign gynecological diseases of patients in southern China. *Clin Chim Acta* 2016; 459:170–6.
98. Dahl Steffensen K, Waldstrom M, Brandslund I. Identification of high-risk patients by human epididymis protein 4 levels during follow-up of ovarian cancer. *Oncol Letters* 2016;11:3967-74.
99. Turgut O, Tandogan I, M.B. Yilmaz MB, et al. CA125 in heart failure: implications for immunoinflammatory activity, *Int J Cardiol* 2011;146: 99–100.
100. Brody JR, Witkiewicz AK, Yeo CJ. The past, present, and future of biomarkers: a need for molecular beacons for the clinical management of pancreatic cancer, *Adv Surg* 2011;45:301–21.
101. Caroline C, Bashir T. Exceptionally high levels of CA125 due to endometriosis. *J Obstet Gynaecol* 2002;22:329–30.
102. Moore E, Soper DE. Clinical utility of CA125 levels in predicting laparoscopically confirmed salpingitis in patients with clinically diagnosed pelvic inflammatory disease. *Infect Dis Obstet Gynecol* 1998;6:182–5.
103. Moore RG, McMeekin DS, Brown AK, et al. A novel multiple marker bioassay utilizing HE4 and CA-125 for the prediction of ovarian cancer in patients with a pelvic mass. *Gynecol Oncol* 2009;112:40–6.

104. Schummer M, Ng WV, Bumgarner RE, et al. Comparative hybridization of an array of 21,500 ovarian cDNAs for the discovery of genes overexpressed in ovarian carcinomas. *Gene* 1999;238:375-85.
105. Shuang Y, Yang H, Xie S, et al. Diagnostic value of HE4 for ovarian cancer: a meta-analysis. *Clin Chem Lab Med* 2012; 50:1439–69.
106. Anastasi E, Granato T, Falzarano R, et al. The use of HE4, CA125 and CA72-4 biomarkers for differential diagnosis between ovarian endometrioma and epithelial ovarian cancer. *J Ovarian Res* 2013; 6:44.
107. Lenhard M, Stieber P, Hertlein L, et al. The diagnostic accuracy of two human epididymis protein 4 (HE4) testing systems in combination with CA125 in the differential diagnosis of ovarian masses. *Clin Chem Lab Med* 2011; 49:2081-8.
108. Chen Y, Chen Q, Liu Q. et al. Human epididymis protein 4 expression positively correlated with miR-21 and served as a prognostic indicator in ovarian cancer. *Tumor Biol* 2016; 37:8359–65.
109. Chen Y, Li L Serum HE4 superior to CA125 in predicting poorer surgical outcome of epithelial ovarian cancer. *Tumor Biol* (2016) doi:10.1007/s13277-016-5335-0.
110. Yu S, Lee JK, Kim JH, et al. Diagnostic performance and establishment of reference limits of HE4 in Korean healthy women. *Gynecol Oncol* 2016;143: 128–34.
111. Hamed EO, Ahmed H, Sedeek OB, et al. Significance of HE4 estimation in comparison with CA125 in diagnosis of ovarian cancer and assessment of treatment response. *Diagn Pathol* 2013;23:8–11.
112. Zheng H, Gao Y. Serum HE4 as a useful biomarker in discriminating ovarian cancer from benign pelvic disease. *Int J Gynecol Cancer* Jul 2012;22:1000–5.
113. Al Musalhi K, Al Kindi M, Al Aisary F. et al. Evaluation of HE4, CA-125, Risk of Ovarian Malignancy Algorithm (ROMA) and Risk of Malignancy Index (RMI) in the Preoperative Assessment of Patients with Adnexal Mass. *Oman Medical Journal* 2016;31:336-44.
114. Kotowicz B, Fuksiewicz M, Sobiczewski P. Clinical value of human epididymis protein 4 and the Risk of Ovarian Malignancy Algorithm in differentiating borderline pelvic tumors from epithelial ovarian cancer in early stages. *Eur J Obstetr Gynecol Reprod Biol* 2015;194:141–6.

115. Stiekema A, Boldingh QJAJ, Korse CM, et al. Serum human epididymal protein 4 (HE4) as biomarker for the differentiation between epithelial ovarian cancer and ovarian metastases of gastrointestinal origin. *Gynecol Oncol* 2015;136:562–6.
116. Midulla C, Manganaro L, Longo F, Viggiani V, Frati L, Granato T, et al. HE4 combined with MDCT imaging is a good marker in the evaluation of disease extension in advanced epithelial ovarian carcinoma. *Tumour Biol* 2012;33:1291–8.
117. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE): Guidance. Ovarian cancer: the recognition and initial management of ovarian cancer. National Collaborating Centre for Cancer (UK). Cardiff, UK: National Collaborating Centre for Cancer, 2011.
118. Le T, Hopkins L, Faught W, Fung-Kee-Fung M: The lack of significance of CA 125 response in epithelial ovarian cancer patients with neoadjuvant chemotherapy and delayed primary surgical debulking. *Gynecol Oncol* 2007;105:712–5.
119. Karlsen MA, Sandhu N, Hogdall C, Christensen, et al. Evaluation of HE4, CA125, risk of ovarian malignancy algorithm (ROMA) and risk of malignancy index (RMI) as diagnostic tools of epithelial ovarian cancer in patients with a pelvic mass. *Gynecol Oncol* 2012;127(2):379–83.
120. Jacob F, Meier M, Caduff R, et al. No benefit from combining HE4 and CA125 as ovarian tumor markers in a clinical setting. *Gynecol Oncol* 2011;121:487–91.
121. Tang Z, Xiaohong Chang X, Ye H, et al. Usefulness of human epididymis protein 4 in predicting cytoreductive surgical outcomes for advanced ovarian tubal and peritoneal carcinoma. *Chin J Cancer Res* 2015;27:309–317. doi: 10.3978/j.issn.1000-9604.2015.06.01
122. Chi DS, Zivanovic O, Palayker MJ, et al. A contemporary analysis of the ability of preoperative serum CA-125 to predict primary cytoreductive outcome in patients with advanced ovarian, tubal and peritoneal carcinoma. *Gynecol Oncol* 2009;112:6-10.
123. Zhou J, Shan G, Chen Y. The effect of lymphadenectomy on survival and recurrence in patients with ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. *Jpn J Clin Oncol*. 2016 Aug;46(8):718-26. doi: 10.1093/jjco/hyw068.
124. Paunovic V, Protrka Z, Ardalic D, Paunovic T. Usefulness of human epididymis protein 4 in predicting of optimal cytoreductive therapy in patients with advanced ovarian cancer. *J BUON* 2017;22(1) (u štampi)
125. Aarenstrup Karlsen M, Fagö-Olsen C, Høgdall E, et al. A novel index for preoperative, non-invasive prediction of macro-radical primary surgery in patients with stage III–IV ovarian

- cancer—a part of the Danish prospective pelvic mass study. *Tumor Biol* DOI 10.1007/s13277-016-5166-z
126. Bookman MA. Optimal primary therapy of ovarian cancer. *Ann Oncol* 2016; 27 (Supplement 1): i58–i62.doi:10.1093/annonc/mdw088
127. Calogne N. Screening for ovarian cancer: recommendation statement. *Ann Fam Med* 2004;2:260-2.
128. Chudecka-Głaz AM, Cymbaluk-Płoska AA, Menkiszak JL, et al. Serum HE4, CA125, YKL-40, bcl-2, cathepsin-L and prediction optimal debulking surgery, response to chemotherapy in ovarian cancer. *J Ovarian Res* 2014,7:62. Доступно на: <http://www.ovarianresearch.com/content/7/1/62>
129. Jørgensen TL, Teiblum S, Paludan M, et al. Significance of age and comorbidity on treatment modality, treatment adherence, and prognosis in elderly ovarian cancer patients. *Gynecol Oncol* 2012;127:367–74.
130. Kato K, Nomura H, Naqashima M, et al. Secondary debulking surgery for isolated pelvic nodal recurrence requiring external iliac vein excision and reconstruction in a patient with ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2016 Sep 11; DOI: 10.1016/j.jgyno.2016.09.008
131. Liao JB, Yip YY, Swisher EM, et al. Detection of the HE4 protein in urine as a biomarker for ovarian neoplasms: Clinical correlates. *Gynecol Oncol* 2015;137:430–5.
132. Romagnolo C, Leon AE, Aline S.C. Fabricio ASC, et al. HE4, CA125 and risk of ovarian malignancy algorithm (ROMA) as diagnostic tools for ovarian cancer in patients with a pelvic mass: An Italian multicenter study. *Gynecol Oncol* 2016;141:303–11.
133. Sharma S, Driscoll D, Odunsi K. Safety and efficacy of cytoreductive surgery for epithelial ovarian cancer in elderly and high-risk surgical patients. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193:2077-82.
134. Vorgias G, Iavazzo C, Savvopoulos P, et al. Can the preoperative CA-125 level predict cytoreduction in patients with advanced ovarian carcinoma? A single institution cohort study. *Gynecol Oncol* 2009;112:11-5.

