

**VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS**

Baigiamasis darbas

Kiaušidžių vėžys

Ovarian Cancer

Studentė, grupė: **Aistė Marija Lukšaitė VI kursas, 8 gr.**

Klinika, kurioje ruošiamas ir ginamas darbas: **Klinikinės medicinos instituto
Akušerijos ir ginekologijos klinika**

Darbo vadovas

Doc. dr. Vilius Rudaitis

Katedros arba Klinikos vadovas

Prof. dr. Diana Ramašauskaitė

2022-05-20

Studento elektroninio pašto adresas: aiste.luksaite@gf.stud.vu.lt

TYRINYS

| | |
|----------------------------------|----|
| SANTRUMPŲ SAŖAŠAS..... | 2 |
| SANTRAUKA..... | 3 |
| SUMMARY..... | 4 |
| ĮVADAS..... | 6 |
| KLINIKINIO ATVEJO APRAŠYMAS..... | 7 |
| APTARIMAS..... | 9 |
| IŠVADOS IR PASIŪLYMAI..... | 16 |
| LITERATŪROS SAŖAŠAS..... | 17 |
| PRIEDAI..... | 22 |

SANTRUMPŲ SAŖAŠAS

ARID1A (angl. *AT-rich interactive domain 1A*) – genas, naviko slopiklis

BRCA – genas, naviko slopiklis

CD10 – vėžio imunohistocheminis žymuo

CK20 – vėžio imunohistocheminis žymuo

CTNNB1 (β -kateninas) (angl. *catenin (cadherin-associated protein) beta 1*) – onkogenas

ER – estrogeno receptoriai

FIGO (angl. *International Federation of Gynecology and Obstetrics*) – Ginekologų ir akušerių tarptautinė federacija

G1 – gerai diferencijuotas navikas

G2 – vidutiniškai diferencijuotas navikas

G3 – blogai diferencijuotas navikas

GLOBOCAN (angl. *Global Cancer Observatory*) – internetinė duomenų bazė, kurioje pateikiama pasaulinė vėžio statistika ir sergamumo bei mirtingumo įvertinimas

KRAS (angl. *Kirsten-rous avian sarcoma*) – onkogenas, nustatytas žiurkių sarkomos ląstelėse

NCCN (angl. *National Comprehensive Cancer Network*) – Visaapimantis nacionalinis vėžio tinklas

p53 – genas, naviko slopiklis

PARP (angl. *poli(ADP-ribose polimerase)*) – poli(adenozindifosfato ribozės) polimerazė

PAX8 – vėžio imunohistocheminis žymuo

PIK3CA (angl. *Phosphatidylinositol 3-kinase catalytic subunit*) – fosfatidilinozitol3-kinazės katalitinis subvienetas

PR – progesterono receptoriai

PTEN (angl. *Phosphatase and tensin homolog*) – genas, naviko slopiklis

TNM (angl. *tumor, node, metastazes*) – Piktybinių navikų išplitimo įvertinimo sistema

WT1 – genas, naviko slopiklis

SANTRAUKA

IVADAS: Kiaušidžių vėžys – daugiausiai moterų gyvybių nusinešantis onkoginekologinis susirgimas, dažniausiai būdingas postmenopauzinio amžiaus moterims, kuris dėl savo besimptomio ir slapto augimo paprastai diagnozuojamas pažengusioje stadijoje. Dažniausias kiaušidžių vėžio histologinis tipas yra serozinė papilinė karcinoma. Antra pagal dažnumą yra endometrioidinė kiaušidžių karcinoma, kuri paprastai pasireiškia jaunesniame amžiuje, yra siejama su endometrioze ir Lynch'o II sindromu dažniau nustatoma ankstyvoje stadijoje ir turi gerą prognozę. Ankstyvos stadijos geros diferenciacijos endometrioidinio kiaušidžių vėžio atveju galima išsaugoti moters fertilitumą ir neskirti adjuvantinio chemoterapinio gydymo. Šio darbo tikslas – aprašyti kiaušidžių vėžio (endometrioidinės kiaušidžių adenokarcinomos) atvejį nėštumo metu ir pabrėžti nuodugnaus ligos stadijavimo svarbą, aptarti gydymo galimybes, rizikos veiksnius bei vaisingumo išsaugojimo galimybes.

KLINIKINIO ATVEJO APRAŠYMAS: Šiame darbe aprašytas 28 metų amžiaus moters, kuriai 14-tą nėštumo savaitę, atlikus kiaušidžių cistektomiją, diagnozuota vidutinės diferenciacijos endometrioidinė kiaušidžių adenokarcinoma, pT1bN0M0, FIGO IB stadija, klinikinis atvejis. 17 nėštumo savaitę pacientė buvo konsultuota III lygio gydymo įstaigoje. Navikų parafininiai blokai buvo peržiūrėti Valstybiniame Patologijos centre ir navikų diferenciacijos laipsnis pakeistas į gerai diferencijuotą endometrioidinę kiaušidžių adenokarcinomą. Tolimesnis radiologinis ligos stadijavimas buvo atidėtas po gimdymo, nes, nepriklausomai nuo tyrimų rezultatų, pacientė vis tiek būtų tęsusi nėštumą. 2-ą mėnesį po gimdymo buvo atliktas radiologinis ligos stadijavimas dėl galimo naviko išplitimo. Atliktame dubens, pilvo ir krūtinės ląstos kompiuterinės tomografijos su intraveniniu kontrastavimu tyrime, nebuvo matomų aiškių atokių naviko išplitimo požymių. Kadangi pacientės kiaušidžių naviko histologinis tipas buvo panašus į gimdos gleivinės adenokarcinomą, siekiant atmesti kiaušidžių naviko plitimą endometriume arba endometriumo vėžio plitimą kiaušidėse, praėjus mėnesiui po radiologinio ligos stadijavimo buvo atlikta diagnostinė

histeroskopija ir endometriumo biopsija. Piktybinis procesas gimdos gleivinėje nenustatytas ir diagnozuotas lėtinis endometritas. Dar po pusantr mėnesio pacientei planine tvarka laparoskopiskai atlikta kiaušidžių ir pilvaplėvės biopsija/rezekcija, infrakolinė omentektomija. Įvertinus visus tyrimus buvo patvirtinta gerai diferencijuota endometrioidinė kiaušidžių adenokarcinoma, pT1bN0M0, FIGO IB stadija. Pacientei rekomenduotas stebėjimas ir genetiniai tyrimai dėl Lynch'o sindromo ar kitų paveldimų piktybinių ligų sindromų.

APTARIMAS: Endometrioidinė kiaušidžių adenokarcinoma yra antras pagal dažnumą epitelinio kiaušidžių vėžio histologinis tipas. Dažniausiai juo serga jauno amžiaus moterys, paprastai jis diagnozuojamas ankstyvoje stadijoje ir turi gerą prognozę. Ligos simptomai nespecifiški, o naviko histologija praktiškai nesiskiria nuo gimdos kūno endometriumo vėžio. Išsamus ligos radiologinis ir chirurginis stadijavimas leidžia tiksliai nustatyti vėžio diferenciaciją bei stadiją, kuri nulemia pacienčių gydymo eigą, išgyvenamumą bei vaisingumo išsaugojimo galimybes.

IŠVADOS: Kiaušidžių vėžio ligos simptomai, eiga, diagnostikos bei gydymo taktika, moters fertilitumo išsaugojimo galimybės bei ligos prognozė priklauso nuo pirminio kiaušidžių vėžio histologinio tipo, jo diferenciacijos laipsnio, stadijos, limfovaskulinio plitimo bei savalaikės diagnostikos (išsamaus radiologinio bei chirurginio stadijavimo). Ankstyvos stadijos, geros diferenciacijos kiaušidžių endometrioidinė adenokarcinoma gali būti gydoma tik chirurgiškai, atliekant dalinę kiaušidžių rezekciją, netaikant adjuvantinės chemoterapijos tikslu išsaugant moters vaisingumą. Sergančiajai kiaušidžių vėžiu nebeplanuojant nėštumų taikytinas radikalus citoredukcinis gydymas. Dėl vėžinio proceso recidyvo galimybės rekomenduotinas, pagal numatytą grafiką, periodinis moters stebėjimas.

RAKTAŽODŽIAI: kiaušidžių vėžys; endometrioidinis kiaušidžių vėžys; I tipo kiaušidžių vėžys; endometrioze; Lynch'o sindromas; vaisingumą tausojanti chirurgija.

SUMMARY

INTRODUCTION: Ovarian cancer is the most life-threatening oncological disease of women, most common in postmenopausal women, and is usually diagnosed at an advanced stage due to its asymptomatic and secretive growth. The most common histological type of ovarian cancer is serous papillary carcinoma. The second most common is endometrioid ovarian carcinoma, which usually occurs at a younger age, is associated with endometriosis, and is more commonly diagnosed in Lynch II syndrome at an early stage and has a good

prognosis. In early-stage, low-grade endometrioid ovarian cancer, a woman's fertility can be maintained, and adjuvant chemotherapy may be avoided. The aim of this work is to describe the case of ovarian cancer (endometrioid ovarian adenocarcinoma) during pregnancy and to emphasize the importance of thorough staging of the disease, to discuss treatment options, risk factors and the possibility of maintaining fertility.

CASE REPORT: This work analyzes a clinical case of a 28-year-old woman who underwent ovarian cystectomy at 14 weeks of gestation and was diagnosed with moderately differentiated endometrioid ovarian adenocarcinoma, pT1bN0M0, FIGO IB. The patient was counseled at a Level III facility at 17 weeks of gestation. Tumor paraffin blocks were reviewed at the State Pathology Center and was refined to well-differentiated endometrioid ovarian adenocarcinoma. Further radiological staging of the disease was postponed after delivery because, regardless of the results, the patient would still have continued the pregnancy. Radiological staging of the disease was initiated 2 months after delivery due to possible tumor spread. In a pelvic, abdominal, and thoracic computed tomography study, there were no clear signs of distant tumor spread. Because the histological type of the tumor is similar to endometrial adenocarcinoma, diagnostic hysteroscopy and endometrial biopsy were performed a month later to rule out the spread of the tumor in the endometrium or endometrial cancer in the ovaries. Malignant process in the uterine mucosa has not been identified, chronic endometritis has been diagnosed. After a month and a half, the patient underwent scheduled laparoscopic ovarian and peritoneal biopsy/resection, infrared omentectomy. All studies confirmed low-grade endometrioid ovarian carcinoma, pT1bN0M0, FIGO stage IB. The patient was left for follow-up care and genetic testing for Lynch syndrome was recommended.

DISCUSSION: Endometrioid ovarian adenocarcinoma is the second most common histological type of epithelial ovarian cancer. It is most common in young women, usually diagnosed at an early stage and has a good prognosis. The symptoms are nonspecific, and the histology of the tumors is indistinguishable from endometrial cancer of the uterus. Comprehensive radiological and surgical staging of the disease allows accurate identification of cancer differentiation and stage that determines the course of treatment, survival, and fertility of patients.

CONCLUSIONS: The symptoms, course, diagnostic and treatment tactics of ovarian cancer, the possibility of maintaining female fertility and the prognosis of the disease depend on the histological type of primary ovarian cancer, its differentiation, stage, spread to the lymph nodes and timely diagnosis (detailed radiological and surgical stage). Early-stage, low-grade

ovarian endometrioid adenocarcinoma can be treated surgically with partial ovarian resection without the need for adjuvant chemotherapy to preserve female fertility.

Radical cytoreductive surgery should be used in patients with ovarian cancer who are no longer planning to become pregnant. Due to the possibility of recurrence of the cancer process, periodic monitoring of the woman is recommended according to a schedule.

KEYWORDS: ovarian cancer; endometrioid ovarian cancer; type I ovarian cancer; endometriosis; Lynch syndrome; fertility-sparing surgery.

ĮVADAS

Kiaušidžių vėžys – tai moterų „tylusis žudikas“, kuris kiekvienais metais nusineša daugiau gyvybių, nei bet kuris kitas ginekologinis vėžys. Pasaulyje kiaušidžių vėžys sudaro 4 proc. visų moterų piktybinių navikų ir užima 7 vietą pagal piktybinių navikų dažnį moterų populiacijoje bei 8 vietą pagal mirtingumą nuo moterų piktybinių navikų [1]. Bendroje populiacijoje 1 iš 75 moterų suseraga kiaušidžių vėžiu ir 1 iš 100 moterų miršta nuo šios ligos [2]. Pagal Jungtinių Amerikos Valstijų (JAV) nacionalinio vėžio instituto „Stebėseną, epidemiologiją ir rezultatus“ (SEER; angl. *Surveillance, Epidemiology and End Results*) pateiktus statistinius duomenis per pastaruosius trisdešimt metų naujų atvejų skaičius ir mirtingumas nuo kiaušidžių vėžio nežymiai sumažėjo, tačiau vis tiek išlieka didelis. 2010-2019 m. naujų atvejų skaičius kasmet sumažėjo vidutiniškai 3,3%, o mirtingumas - 2,7%. Planuojama, kad 2022 m. naujų kiaušidžių vėžio atvejų skaičius sieks 19 880 (1,0% visų naujų vėžio atvejų), o mirtingumas - 12 810 (2,1% visų mirčių dėl vėžio) [3]. Lietuvoje kiaušidžių vėžys, remiantis Lietuvos vėžio registro duomenimis, užima 3 vietą tarp moterų onkoginekologinių susirgimų [4]. Santykinis 5-erių metų išgyvenamumas susirgus kiaušidžių vėžiu Lietuvoje yra mažesnis (36,7 proc.), nei JAV (49,7 proc.), o GLOBOCAN 2018 duomenimis, Lietuva pagal mirtingumą nuo kiaušidžių vėžio užima net 3 vietą Europoje [3-5]. Didelį mirtingumą dėl kiaušidžių vėžio lemia besimptomis ir slaptas naviko augimas, uždelstas simptomų atsiradimas ir tinkamos patikros stoka, dėl kurių liga diagnozuojama pažengusioje stadijoje. Net 58 proc. pacienčių nustatoma III/IV stadijos liga [6].

Pagal kilmę yra išskiriami pagrindiniai pirminio kiaušidžių vėžio tipai: epiteliniai, germinogeninių ląstelių, lytinės drūžės navikai. Dažniausi yra epiteliniai navikai, kurie sudaro ~90% visų piktybinių kiaušidžių navikų. Jie skirstomas į dar smulkesnius potipius iš kurių apie 75% yra serozinė karcinoma, 10-15,8% endometrioidinė kiaušidžių karcinoma [7-

9]. Endometrioidinis kiaušidžių vėžys siejamas su endometrioze ir Lynch'o II sindromu. Šis kiaušidžių vėžio tipas dažnai diagnozuojamas ankstyvoje stadijoje, maždaug 84-95% atvejų yra I ir II laipsnio karcinomos. Literatūroje nurodoma, kad dažnai kartu su endometrioidiniu kiaušidžių vėžiu yra randamas ir endometriumo vėžys [7]. Tai gali būti du atskiri navikai, arba endometriumo vėžio metastazavimas į kiaušides ir atvirkščiai. Priklausomai nuo to skirsis tiek gydymas, tiek prognozės, todėl labai svarbus išsamus radiologinis bei chirurginis šios ligos stadijavimas.

Nors kiaušidžių karcinoma gali būti aptinkama ir jaunoms moterims, dažniausiai ji diagnozuojama jau po menopauzės. Padidėjęs sergamumas kiaušidžių vėžiu yra ryškesnis vyresnėms nei 65 metų moterims [10]. Ryšys tarp moters amžiaus ir ligos baigties nėra aiškus, tačiau literatūroje pateiktuose tyrimuose nurodoma, kad jaunesnis amžius yra susijęs su geresne ligos išėjimu, o vyresnis siejamas su pažengusia liga ir mažu išgyvenamumu [11].

Kiaušidžių vėžys yra antras pagal dažnumą nėštumo metu diagnozuojamas ginekologinis vėžys, komplikuojantis nuo 1 iš 15 000 iki 1 iš 32 000 nėštumų [12, 13]. Nors bendras kiaušidžių vėžio dažnis yra labai mažas, tačiau, profilaktinės nėščiųjų patikros metu įprastai naudojamas ultragarsinis stebėjimas leidžia vis dažniau aptikti naujų kiaušidžių vėžio atvejų. Daugumos kiaušidžių vėžio atvejų nėštumo metu ligos prognozė yra gera, nes dažniausiai yra anksti diagnozuojamas pirmoje ligos stadijoje. Apskaičiuota, kad 5 metų išgyvenamumas, esant nėštumą komplikuojančiam kiaušidžių vėžiui, yra 72-90% [13].

Šiame darbe aprašomas retas klinikinis atvejis, kai 28 metų moteriai, esant 14 sav. nėštumui, dėl profilaktinės nėščiųjų patikros metu (8 sav.) nustatytų kiaušidžių cistų, atliekant laparoskopinę kiaušidžių cistektomiją, nustatytas geros diferenciacijos endometrioidinis kiaušidžių vėžys, FIGO IB stadija. Darbo tikslas – aprašyti kiaušidžių vėžio atvejį nėštumo metu ir pabrėžti nuodugnaus ligos stadijavimo svarbą, aptarti gydymo galimybes, rizikos veiksnius bei vaisingumo išsaugojimo galimybes.

KLINIKINIO ATVEJO APRAŠYMAS

28 metų pacientei, pirmo nėštumo 8-ą savaitę, nėščiosios sveikatos patikros metu, atliekant ultragarsinį tyrimą (UG), buvo atsitiktinai nustatytos kiaušidžių cistos. Pakartotinės patikros metu, pacientei 14-ą nėštumo savaitę, įtariant piktybinį procesą, buvo atlikta laparoskopinė abipusė kiaušidžių cistektomija. Gautas histologinio tyrimo rezultatas – vidutiniškai diferencijuota (G2) endometrioidinė adenokarcinoma. 17-ą nėštumo savaitę pacientė konsultuota III lygio gydymo įstaigoje. Naviko histologinei formai ir diferenciacijos

laipsniui patikslinti, navikų parafininiai blokai buvo peržiūrėti Valstybiniame Patologijos centre. Histologinis tyrimas parodė, kad kiaušidėje matomas navikas yra suformuotas cistinių ertmių ir solidinių naviko zonų, besidėstančių cistų spindžiuose ar sienelėse, limfovaskulinis plitimas neidentifikuotas. Remiantis tyrimo metu gautais rezultatais buvo nustatyta kiaušidžių gerai diferencijuota (G1) endometrioidinė adenokarcinoma su plokščialąsteline ir mucinine diferenciacija (iki 5%), tikėtina, asocijuota su kiaušidės atipine endometrioze.

Imunohistocheminiai mikrosatelitų nestabilumo (MSI; angl. *microsatellite instability*) požymiai nenustatyti. Atlikus naviko imunofenotipavimą: PAX8/ER/PR/CD10(+), p53 heterogeniška reakcija, tikėtina, nemutuotas; ARID1A netekimo nėra. Suformuota patloginė kiaušidžių karcinomos stadija - pT1bNxMx, FIGO IB stadija.

Pacientė buvo informuota apie tolimesnę ligos diagnostikos eigą ir gydymo galimybes. Tolimesnis ligos radiologinis stadijavimas buvo nukeltas po gimdymo, nes pacientė buvo apsisprendusi tęsti nėštumą nepriklausomai nuo tyrimų rezultatų.

Praėjus 2 mėnesiams po gimdymo buvo pradėtas radiologinis ligos stadijavimas, dėl galimo naviko židinių dubens ir prieaortinio tarpo limfmazgiuose, kepenyse, plaučiuose. Buvo atlikta dubens organų, krūtinės ąstos ir pilvo kompiuterinė tomografija (KT), skenuojant natyviai bei po intraveninio kontrastavimo arterinėje ir portoveninėje fazėse. Pagal rezultatų duomenis aiškių atokaus naviko išplitimo požymių nematyta. Plaučiuose, kepenyse, tulžies latakuose, kasoje, blužnyje, inkstuose, antinksčiuose, šlapimo pūslėje, gimdoje patloginių darinių nestebėta. Kiaušidės ženkliai nepadidėjusios, iki ~20-26 mm ilgio, abipus nedidelės funkcinės cistos. Apimtieji kaklo, krūtinės ąstos, pilvo, dubens limfmazgiai nepadidėję. Kauluose aiškių destruktijos židinių nestebėta. Nedaug skysčio pilvaplėvės ertmėje dubenyje. Kairiojo plaučio S9 periferijoje per smulkus diferencijuoti židinis. Nustatyta: kiaušidžių piktybinis navikas be radiologinio naviko išplitimo.

Praėjus mėnesiui po radiologinio ligos stadijavimo, ligos diferenciacijai atlikta diagnostinė histeroskopija ir endometriumo biopsija, siekiant įvertinti ar nėra piktybinio proceso gimdos kūne, kuris galėjo metastazuoti į kiaušides ar atvirkščiai. Makroskopiškai buvo stebimi rusvo audinio fragmentai, bendras dydis 2x1,2x0,6 cm, mikroskopiškai stebimi endometro ir paviršinio miometro fragmentai su vidutinio kalibro, tubulinėmis ar šakotomis liaukomis, išklotomis stulpiniu epitelium, amfofiliska citoplazma, ovaliais, pseudostratifikuotais branduoliais. Endometro stroma su šėivine ąstelių reakcija, koncentrinium ąstelių išsidėstymu apie liaukas, ir vidutinio gausumo limfocitų bei plazmocitų infiltracija. Viename fragmente, išklotame epitelium su negausiais intraepiteliniais neutrofilais,

stroma hialinizuota, hipoląstelinga, su pigmentuotais makrofagais bei limfocitų infiltracija. Remiantis patologinio tyrimo rezultatais nustatytas lėtinis endometritas su židinine stromos hialinoze ir lėtinio kraujavimo požymiais.

Dar po pusanthro mėnesio planine tvarka atlikta chirurginio stadijavimo operacija: laparoscopiškai atlikta kiaušidžių ir pilvaplėvės biopsija/rezekcija, infrakolinė omentektomija. Imti 6 histologiniai objektai: abiejų kiaušidžių, užgimdinės daubos pilvaplėvės, lateralinio kanalo pilvaplėvės, diafragmos pilvaplėvės ir didžiosios taukinės. Galutinio histologinio tyrimo rezultatai: reaktyvūs/nescifiniai pokyčiai kiaušidėse, nežymūs nescifiniai pokyčiai užgimdinės daubos pilvaplėvėje, lateralinio kanalo ir diafragmos pilvaplėvės be pakitimų, didžioji taukinė normalios struktūros. Įvertinus minėtus tyrimus, suformuota galutinė patologinė diagnozė: G1 endometrioidinė kiaušidžių adenokarcinoma, pT1bN0M0, FIGO IB stadija. Remiantis histologinio ištyrimo rezultatais, tikėtina, kad pirminis kiaušidžių vėžio pašalinimas buvo radikalus. Aptarus visas rizikas su paciente, numatytas tolimesnis pacientės stebėjimas. Pacientė 1-2 metais tikrinama kas 3 mėn., 3-5 metais – kas 6 mėn., vėliau vieną kartą per metus. Atliekamas vėžio žymenų CA-125 kiekio nustatymas, rektovaginalinis tyrimas, dubens ir pilvo organų UG, krūtinės ląstos rentgeninis tyrimas, KT ar magnetinio rezonanso tyrimas (MRT) esant indikacijoms. Galimai ligos etiologijai ir tolimesniam ligos progresavimui išsiaiškinti, rekomenduoti genetiniai tyrimai dėl Lynch'o sindromo ar kitų paveldimų piktybinių ligų sindromų.

APTARIMAS

Literatūros paieškos strategija

Literatūros paieška atlikta anglų kalba PubMed bei Google Scholar paieškos sistemose. Atliktos kelios šaltinių paieškos, daugiausiai naudoti paskutinių 10 metų šaltiniai. Mokslinių straipsnių paieškai naudoti raktiniai žodžiai: „*ovarian cancer*“, „*type I ovarian cancer*“, „*endometrioid ovarian cancer*“, „*endometriosis*“, „*Lynch syndrome*“, „*fertility-sparing surgery*“.

Skiriami trys pagrindiniai histologiniai pirminių kiaušidžių vėžio tipai: darbinio epitelio, germinogeninių ląstelių ir lytinės drūžės-stromos navikai. Darbinio epitelio tipas yra dažniausiai nustatomas ir sudaro apie 90 proc. visų piktybinių kiaušidžių vėžio atvejų [14]. Germinogeninių ląstelių navikai sudaro 3 proc. ir yra kilę iš kiaušidėse esančių nediferencijuotų germinacinių ląstelių. Lytinės drūžės-stromos navikai, sudaro 2 proc.

kiaušidžių vėžio atvejų ir formuojasi iš kiaušidės lytinės drūžės, stromos ar mezenchimos. Taip pat yra išskiriamas ir ketvirtas kiaušidžių vėžio tipas, tai metastaziniai navikai, kurie dažniausiai yra krūties, skrandžio, storosios žarnos ar lyties organų navikų metastazės ir pasitaiko apie 5 proc. visų kiaušidžių vėžio atvejų [15].

Epiteliniai kiaušidžių navikai pagal Shih & Kurman dualistinį modelį (2015 m.) klasifikuojami į: pirmo (I) ir antro (II) tipo. I tipo navikams priskiriami endometrioidinė, šviesių ląstelių, seromucininė, žemo laipsnio serozinė, mucininė karcinoma ir piktybiniai Brenerio navikai. II tipo karcinomos skirstomos į karcinosarkomas, nediferencijuotas karcinomas ir aukšto laipsnio serozines karcinomas, kurios toliau gali būti skirstomos į morfologinius ir molekulinis potipius [8].

I tipo navikai dažniausiai kyla iš atipinių proliferacinių ribinių („borderline“) kiaušidžių navikų arba endometrioze, atsiskuksniavusiam endometriumi retrogradiškai patenkant į pilvaplovės ertmę [16, 17]. Šio tipo navikai linkę augti lokaliai, metastazuoti vėlai, paprastai diagnozuojami ankstyvoje stadijoje ir yra geros diferenciacijos, išskyrus šviesių ląstelių karcinomą. Jų proliferacinis aktyvumas paprastai yra mažas ir diagnozavus anksti turi gerą prognozę. I tipo vėžys yra susijęs su KRAS, ARID1A, PIK3CA, PTEN ir BRAF genų mutacijomis [18].

II tipo navikai vystosi iš kiaušidžių paviršinio epitelio arba cistų. Tai labai agresyvūs piktybiniai navikai, kurie dažniausiai diagnozuojami jau pažengusioje stadijoje. Jie pasižymi dideliu proliferaciniu aktyvumu, greitu ir agresyviu progresavimu ir, esant p53 mutacijai, dideliu chromosomų nestabilumo laipsniu [8, 17].

Endometrioidinis kiaušidžių vėžys yra antras pagal dažnumą pasitaikantis epitelinio kiaušidžių vėžio potipas, kuris sudaro 10-15,8% visų epitelinio kiaušidžių vėžio atvejų [7]. Histologijai būdinga susiliejanči liaukinio epitelio proliferacija, viršijanti mikroinvazijos ribą (5mm). Šiam modeliui paprastai būdingas platus liaukų išsišakojimas, kribriforminės struktūros ir sudėtinga papiliarų proliferacija. Žymiai rečiau stebimas destruktinis infiltracinis modelis [19]. Šiais navikais dažniausiai serga jaunesnės nei 55 metų moterys, jie paprastai diagnozuojami ankstyvoje stadijoje ir turi gerą prognozę. 84-95% atvejų nustatomas G1 arba G2 diferenciacijos, o 70% atvejų FIGO I-II stadijoje [7, 20, 21].

Kiaušidžių endometrioidinės adenokarcinomos klasifikacija yra identiška gimdos endometriumo karcinomai ir turi prognostinę bei terapinę reikšmę. Praktikoje, diagnozavus endometrioidinį kiaušidžių vėžį, svarbiausia nustatyti vėžio TNM ir FIGO stadiją bei diferenciacijos laipsnį nuo kurių priklauso pacienčių gydymo taktika. TNM ir FIGO stadija nustatoma pagal 1 lentelėje nurodytus kriterijus [22]. Diferenciacijos laipsnis nustatomas

pagal mikroskopinę naviko išvaizdą ir yra pagrįstas jo architektūriniu modeliu bei branduolinėmis savybėmis. Navikai, kurių kietojo liaukinio komponento yra <5 proc., yra G1 laipsnio, 5-50 proc. kietų plotų – G2, o navikai, kurių kietojo liaukinio komponento yra >50 proc., priskiriami G3 [19]. Aptiriamos pacientės atveju buvo stebėta plokščialąstelinė ir mucininė diferenciacija iki 5 proc., tad patologai naviką apibūdino kaip geros diferenciacijos (G1) kiaušidžių endometrioidine adenokarcinoma.

1 lentelė. FIGO stadijos kriterijai

| FIGO stadija | Naviko išplitimas |
|--------------|---|
| IA-IB | Navikas neperaugęs kiaušidžių; ascite ir pilvaplėvės nuoplovose piktybinių ląstelių nėra. |
| IC | Naviko kapsulės plyšimas, navikas ant kiaušidės ar kiaušintakio paviršiaus; yra piktybinių ląstelių ascite ar pilvaplėvės nuoplovose. |
| II | Į dubens audinius išplitęs vienos arba abiejų kiaušidžių navikas. |
| III | Vienos arba abiejų kiaušidžių navikas, išplitęs už dubens ribų į pilvo sienos gleivinę. |
| IV | Vėžys išplitęs į atokius organus, pvz.: kepenis, plaučius. |

Klinikinis kiaušidžių vėžio pasireiškimas yra nespecifiškas ir dauguma ligos atvejų aptinkamas atsitiktinai. Paprastai ligos simptomai išryškėja vėlyvoje stadijoje (III – IV), o ankstyvoje stadijoje simptomus galima nesunkiai praleisti ar sieti juos su kitomis galimomis ligomis. Dažniausi endometrioidinio kiaušidžių vėžio simptomai yra dubens skausmas, pilvo pūtimas, pilvo apimties didėjimas, ascitas, vidurių užkietėjimas, dispaneurija ar šlapinimosi sutrikimai [23, 24]. Kartais atsiranda nenormalus kraujavimas iš makšties (19,9 proc. atvejų), nes kiaušidžių endometrioidinė karcinoma dažnai (10,9 proc.) būna susijusi su endometriumo hiperplazija su atipija ir gimdos endometriumo karcinoma [19, 25]. Kiaušidžių solidinės masės dažnai aptinkamos atsitiktinai, pirmame trimestre nėščiųjų patikros metu atliekant akušerinį UG tyrimą. Tik 3-6 proc. iš jų būna piktybinės ir dažniausiai nustatomos ankstyvoje stadijoje. Dauguma jų būna besimptomės ir regresuoja spontaniškai, tačiau jei yra piktybinis navikas, >50 proc. pacienčių pasireiškia anksčiau minėti simptomai ar net kiaušidžių plyšimas ar užsisukimas [10, 13, 26]. Aptiriamos pacientės atveju endometrioidinė kiaušidžių karcinoma buvo abipusė, be klinikinių simptomų, nustatyta atsitiktinai nėščiosios patikros metu 8-ą nėštumo savaitę, atliekant UG tyrimą ir patikslinta 14-ą savaitę laparoskopinės cistektomijos metu.

Svarbus endometrioidinio kiaušidžių vėžio rodiklis yra vėžio antigeno 125 (CA-125) padidėjimas kraujyje. CA-125 yra mažai specifiškas kiaušidžių navikinių ląstelių išskiriamas baltymas, kurio koncentracija kraujyje stebima esant įvairioms kiaušidžių neoplazijoms. Daugumoje epitelinio kiaušidžių vėžio atvejų CA-125 žymens lygmuo yra padidėjęs, tačiau ankstyvoje epitelinio kiaušidžių vėžio stadijoje žymens padidėjimas būdingas tik 50 proc. vėžio atvejų [27-29]. Nustatyta, kad šio žymens specifiskumas yra didesnis postmenopauzinio amžiaus moterims nei moterims prieš menopauzę. Šio žymens reikšmingumas yra svarstytinas dėl jo koncentracijos didėjimo, esant kitoms fiziologinėms ir patologinėms būklėms, tokioms kaip endometriozė, nėštumas, kiaušidžių cistos, uždegiminės pilvaplėvės ligos. Literatūroje nurodoma, kad nėštumo metu, ypač pirmąjį trimestrą, CA-125 kiekis kraujyje paprastai yra padidėjęs, todėl jį reikia vertinti atsargiai. Kitas svarbus kiaušidžių vėžio žymuo kraujyje yra žmogaus prielipo baltymas 4 (HE4). HE4 pasižymi pakankamai dideliu 72,9 proc. jautrumu bei 95 proc. specifiskumu, todėl atlikus šio žymens tyrimą kiaušidžių vėžinius pakitimus galima nustatyti jau ankstyvoje stadijoje [28, 29]. Nustatyta, kad HE4 būna ženkliai padidėjęs esant seroziniam ir endometrioidiniam kiaušidžių vėžiui ir gimdos endometriumo vėžiui [29]. Remiantis naujausiais tyrimais, manoma, kad kartu padidėjusi CA-125 ir HE4 žymenų koncentracija yra geras nuspėjantysis derinys diagnozuojant piktybinį kiaušidžių vėžį [30].

Įtariant kiaušidžių vėžį ir planuojant gydymą yra atliekama tiriamoji laparoskopinė operacija, kurios metu įvertinama pilvo ir dubens sritis, patikrinami pilvaplėvės paviršiai, paaimama biopsija ir (arba) atliekamas dubens plovimas (angl. *pelvic washing*) [31]. Neturint chirurginio ištyrimo galimybių, diagnozė gali būti patvirtinama aspiracine punkcine adatos biopsija. Didžiausias iššūkis patologams anatomams – diferencijuoti pirminį endometrioidinį kiaušidžių vėžį nuo metastazinio. Kyla klausimas, ar kiaušidės navikas yra pirminis, ar metastazavęs iš kito organo. Metastazės kiaušidėse yra gana dažnos. Remiantis literatūra, 5-30 proc. kiaušidžių karcinomos atvejų yra metastazės iš kitų organų. Esant metastaziniam endometrioidiniam kiaušidžių vėžiui beveik visada paveikiamos abi kiaušidės, matomi maži, daugiamazgiai paviršiniai navikai, o liga išplinta ir kituose organuose. Beveik visais atvejais metastazinis kiaušidžių vėžys yra plintantis iš gastroenteropankreatinės srities, o daugiausiai endometrioidinės kiaušidžių karcinomos – iš gimdos kūno endometriumo [32-34].

Ligos diferenciacijai atliekama laparoskopinė endometriumo biopsija. Endometrioidinis kiaušidžių vėžys savo histologija praktiškai nesiskiria nuo metastazinio gimdos endometriumo vėžio. Į pagalbą pasitelkiami imunohistocheminiai žymenys, tačiau jie paprastai turi ribotą reikšmę, nes endometriumo ir kiaušidžių endometrioidinės

adenokarcinomos imunoprofilis sutampa [35]. Imunohistocheminis profilis rodo teigiamus PAX8, ER ir PR hormonų receptorius, ir neigiamą WT1 ir CK20; p53 gali būti išreikštas G3 endometrioidinės kiaušidžių karcinomos atveju [36]. MSI, mutacijos PTEN ir CTNNB1 genuose yra nespecifiniai žymenys, tačiau jų raiška skiriasi priklausomai ar endometrioidinė kiaušidžių karcinoma yra pirminė, ar metastazinė iš gimdos kūno. Pirminis kiaušidžių endometrioidinis vėžys pasižymi panašiu CTNNB1 geno anomalijų dažniu ir rečiau turi MSI ir PTEN geno mutacijas, nei metastazavęs gimdos kūno endometriumo vėžys [21, 37, 38]. Aprašomos pacientės atveju kiaušidžių biopsijoje imunohistocheminiai mikrosatelitų nestabilumo požymiai nenustatyti, bet nustatyti teigiami PAX8, ER ir PER hormonų receptoriai, o endometriumo biopsijoje buvo nustatytas lėtinis endometritas su židinine stromos hialinoze ir lėtinio kraujavimo požymiais. Buvo padaryta išvada, kad piktybinio proceso gimdos kūne nėra ir endometrioidinis kiaušidžių vėžys yra pirminis.

Kiaušidžių vėžio diagnostika neatsiejama nuo radiologinių tyrimų. Paprasčiausias ir mažiausiai kenksmingas tyrimo metodas – pilvo ir dubens organų echoskopija ir (arba) transvaginalinis ultragarsinis (TVUS) tyrimas. Šių tyrimų pagalba negalime vertinti naviko kilmės ar piktybiškumo, tačiau padeda vertinti kiaušidžių auglio masę, dydį, vietą ir struktūrą. Norint nustatyti naviko išplitimą yra atliekama krūtinės, pilvo ir dubens KT, dubens MRT ir (arba) pozitronų emisijos tomografija (PET). Abdominalinio išplitimo atveju KT jautrumas siekia 55%, specifiškumas – 86%, o MRT – atitinkamai 95% ir 79% [39]. Tiksliausiai naviko išplitimą nustato PET, tačiau dėl jonizuojančios spinduliuotės poveikio šis tyrimas turi būti atliekamas išskirtiniais atvejais [40].

Ankstesnėse publikacijose buvo rekomenduojama nėščiasias, neatsižvelgiant į nėštumo trukmę ir motinos bei vaisiaus būklę, gydyti taip pat, kaip ir ne nėščias moteris. Tačiau, remiantis naujausiais literatūros šaltiniais, nėščios moters gydymo galimybės priklauso nuo gestacinio amžiaus ir naviko piktybiškumo potencialo. Ekspertų nuomone, palankiausias laikas atlikti tinkamą chirurginį ginekologinį kiaušidžių vėžio įvertinimą yra iki 22 nėštumo savaitės. Nustačius IA-IB stadijos epitelinį kiaušidžių vėžį iki 22 nėštumo savaitės yra rekomenduojamas nėštumo nutraukimas, po 22 nėštumo savaitės – gydymo atidėjimas po gimdymo, reguliarus stebėjimas. Ligos kontroliavimui gali būti taikoma neoadjuvantinė chemoterapija. Tokiais atvejais po gimdymo reikia planuoti citoredukcinę operaciją [41]. Aprašomajame atvejuje pacientės sprendimu tolimesnis radiologinis ir chirurginis ligos stadijavimas buvo nukeltas po gimdymo, nes nepriklausomai nuo tyrimų rezultatų pacientė vis tiek būtų tęsusi nėštumą.

Remiantis vėžio histologija bei stadija yra parenkamas gydymo planas. Paprastai kiaušidžių endometrioidinio vėžio gydymas susideda iš citoredukcinės operacijos ir adjuvantinio/neoadjuvantinio chemoterapinio gydymo [20]. Vienas iš galingiausių nepriklausomų veiksnių, lemiančių pagerėjusį vidutinį išgyvenamumą tarp pacienčių, sergančių III ar IV stadijos kiaušidžių karcinoma, yra pasiekti maksimalią citoredukciją. Metaanalizės duomenimis, III ir IV stadijos kiaušidžių vėžio operacijos metu citoredukciją padidinus 10%, bendras vidutinis išgyvenamumas padidėjo 5,5% [42]. Chirurginis gydymas dažniausiai susideda iš histerektomijos ir abipusės salpingooforektomijos (BSO) su paraaortinių ir dubens limfmazgių pašalinimu bei omentektomija. Pagal 2018 m. Nacionalinio visuotinio vėžio tinklo (NCCN) gaires, pacientėms, sergančioms FIGO IB stadijos vėžiu, kai pažeistos abi kiaušidės, rekomenduojamas gimdą išsaugantis gydymas, atliekant BSO. Jaunoms moterims, norinčioms išsaugoti fertumą, esant FIGO IB stadijos endometrioidiniam kiaušidžių vėžiui gali būti taikomas vaisingumą tausojantis gydymas, kai atliekama tik kiaušidžių rezekcija. Tačiau pažengusios ir (ar) išplitusios stadijos kiaušidžių vėžio atveju gydymas turėtų būti radikalus [26, 31].

Standartinis metodas gydant pacientes, sergančias pažengusiu kiaušidžių vėžiu, yra ne tik citoredukcinė operacija, bet ir adjuvantinės chemoterapijos taikymas, naudojant platiną ir taksaną. Atliktoje randomizuotų klinikinių tyrimų metaanalizėje, kurioje buvo tiriamos moterys su I/II stadijos kiaušidžių vėžiu, buvo pastebėta, kad adjuvantinė chemoterapija, palyginus su ligos stebėjimu, nepagerina pacienčių išgyvenamumo [43]. Todėl šis gydymo būdas gali būti netaikomas moterims, kurioms nustatyta gerai diferencijuota inkapsuluota vienapusė liga (IA stadija G1) arba IB stadijos gerai ar vidutiniškai diferencijuota (G1/G2) liga. Adjuvantinis chemoterapinis gydymas turėtų būti taikomas pacientėms, turinčioms didelės rizikos požymių (IC ir II stadijos), nustatius šviesių ląstelių ar aukšto laipsnio histologiją arba blogai diferencijuotam navikui [20, 44]. Nagrinėjamos pacientės atveju, 17-ą nėštumo savaitę navikų parafininiai blokai buvo peržiūrėti Valstybiniame Patologijos centre ir navikų diferenciacijos laipsnis pakeistas iš G2 į G1 endometrioidinę kiaušidžių adenokarcinomą, FIGO IB. Tokios diferenciacijos kiaušidžių vėžio ligos prognozė yra gera, todėl galima taikyti vaisingumą išsaugantį gydymą ir adjuvantinio chemoterapinio gydymo nereikia. Kadangi pacientė jauna ir pageidavo išsaugoti vaisingumą, todėl jai buvo atlikta kiaušidžių rezekcija.

Neoadjuvantinė chemoterapija atliekama siekiant pagerinti gyvenimo kokybę pacienčių, kurios nėra laikomos tinkamomis kandidatėmis pirminiam chirurginiam gydymui ir yra maža optimalios citoredukcijos tikimybė. Ginekologinės onkologijos draugijos (SGO,

angl. *The Society of Gynecologic Oncology*) ir Amerikos klinikinės onkologijos draugijos (ASCO, angl. *American Society of clinical oncology*) klinikinės praktikos gairėse teigiama, kad nepalankaus chirurginio gydymo profilio moterims gali būti taikoma neoadjuvantinė chemoterapija arba pirminė citoredukcinė operacija. Tačiau jei yra maža tikimybė pasiekti citoredukciją iki <1 cm likutinės ligos (idealiu atveju liga nėra matoma), pirmenybė turėtų būti teikiama neoadjuvantiniai chemoterapijai, o tik paskui citoredukcinei operacijai [45].

Kiaušidžių vėžio prognozė tiesiogiai priklauso nuo ligos stadijos diagnozavimo metu. Ligos prognozė taip pat reikšmingai susijusi su pradiniu ligos aktyvumu, FIGO stadija ir likutinės ligos apimtimi po pirminės citoredukcinės operacijos. Vidutinis 10 metų išgyvenamumas pacienčių su kiaušidžių vėžiu yra maždaug 40-50%, I stadijos vėžio atveju 70-92%, IV stadijos – mažesnis nei 6% [46]. Aprašomos pacientės atveju yra tikėtina, kad pirminis chirurginis ligos pašalinimas buvo radikalus. Aptarus visas rizikas su paciente, ji palikta stebėjimui. Pacientė 1-2 metais bus tikrinama kas 3 mėn., 3-5 metais – kas 6 mėn., vėliau vieną kartą per metus. Stebėjimo laikotarpiu bus atliekamas CA-125 žymens nustatymas, rektovaginalinis tyrimas, dubens ir pilvo organų UG, krūtinės ląstos rentgeninis tyrimas, KT ar MRT esant indikacijoms. Kadangi vaisingumą tausojanti operacija yra siejama su didesne ligos recidyvo rizika nei radikalus gydymas, tai pacientei rekomenduota, kai daugiau nebeplanuos nėštumų, atlikti radikalų citoredukcinį gydymą [47]. Galimai ligos etiologijai ir tolimesniam ligos progresavimui išsiaiškinti, šiai pacientei rekomenduotini ir genetiniai tyrimai dėl Lynch'o sindromo ar kitų paveldimų piktybinių ligų sindromų. Lynch'o sindromas dažniausiai yra susijęs su storosios žarnos, endometriumo ir kiaušidžių vėžiu. Lynch'o I sindromas yra terminas, vartojamas apibūdinti genetinį polinkį sirgti tik gaubtinės ir tiesiosios žarnos vėžiu, o Lynch'o II sindromas – be gaubtinės ir tiesiosios žarnos vėžio, nustatomi ir kitų tipų onkologiniai susirgimai, pvz., endometriumo ar kiaušidžių vėžys. Nustatyta, kad atsiranda dėl paveldimo vieno iš keturių neatitikimo taisymo genų (MLH1, MSH2, MSH6 ir PMS2) mutacijos, o MSH2 ir MLH1 pasitaiko 90% atvejų [48]. Kiaušidžių vėžio rizika moterims, turinčioms Lynch'o sindromą, siekia 6-8%. 10-15% kiaušidžių vėžio atvejų nustatomas Lynch'o sindromas [49]. Dauguma kiaušidžių vėžio, susijusių su Lynch'o sindromu, yra nemucininio tipo ir ≥80% diagnozuojami I arba II stadijoje. Kiaušidžių vėžys gali pasireikšti įvairaus amžiaus moterims, tačiau vidutinis amžius diagnozuojant yra jaunesnis nei visos populiacijos. Dažniausiai pacienčių vidutinis amžius yra 42-49 metai, o I stadijos vėžiu serga maždaug 50 proc. pacienčių [24]. Dažniausiai pasitaikantis kiaušidžių

vėžio tipas pacientėms, sergančiom Lynch'o sindromu, yra endometrioidinis ir šviesių ląstelių kiaušidžių karcinoma [49].

IŠVADOS IR PASIŪLYMAI

1. Kiaušidžių vėžys – didžiausią mirtingumą lemiantis onkoginekologinis susirgimas, pasižymintis nespecifiška simptomatika ir vėlyva diagnostika.
2. Kiaušidžių vėžio ligos simptomai, eiga, diagnostikos bei gydymo taktika, moters fertimumo išsaugojimo galimybės bei ligos prognozė priklauso nuo pirminio kiaušidžių vėžio histologinio tipo, jo diferenciacijos laipsnio, stadijos, limfovaskulinio plitimo bei savalaikės diagnostikos (išsamaus radiologinio bei chirurginio stadijavimo). Nėštumo metu atliekama reguliari nėščiųjų profilaktinė patikra aprašomuoju atveju leido pacientei diagnozuoti kiaušidžių vėžį ankstyvoje stadijoje.
3. Radikalus citoredukcinis gydymas ir adjuvantinė chemoterapija yra laikoma auksiniu standartu gydant kiaušidžių vėžį. Tačiau ankstyvos stadijos, geros diferenciacijos kiaušidžių endometrioidinė adenokarcinoma gali būti gydoma tik chirurgiškai, atliekant dalinę kiaušidžių rezekciją, netaikant adjuvantinės chemoterapijos tikslu išsaugant moters vaisingumą, kas ir buvo atlikta aprašomuoju atveju.
4. Sergančiajai kiaušidžių vėžiu nebeplanuojant nėštumų taikytinas radikalus citoredukcinis gydymas.
5. Dėl vėžinio proceso recidyvo galimybės rekomenduotinas pagal numatytą grafiką periodinis moters stebėjimas, atliekant vėžio žymenų kiekio nustatymą, rektovaginalinį tyrimą, dubens ir pilvo organų UG, krūtinės ląstos rentgenologinį tyrimą, esant indikacijoms KT ir (arba) MRT.
6. Rekomendacija: motyvuoti moteris ir nėščiąsias profilaktinei patikrai.
 - Motyvuoti moteris ir nėščiąsias ginekologinei profilaktinei patikrai.
 - Galimai ligos etiologijai ir tolimesniam ligos progresavimui išsiaiškinti, tikslinga atlikti genetinius tyrimus dėl Lynch'o II sindromo ar kitų paveldimų piktybinių ligų sindromų.

LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Khazaei Z, Namayandeh SM, Beiranvand R, Naemi H, Bechashk SM, Goodarzi E. Worldwide incidence and mortality of ovarian cancer and Human Development Index (HDI): GLOBOCAN sources and methods 2018. *J Prev Med Hyg.* 2021 Apr 29;62(1):E174-E184. doi: 10.15167/2421-4248/jpmh2021.62.1.1606. PMID: 34322634; PMCID: PMC8283651.
2. Reid BM, Permuth JB, Sellers TA. Epidemiology of ovarian cancer: a review. *Cancer Biol Med.* 2017 Feb;14(1):9-32. doi: 10.20892/j.issn.2095-3941.2016.0084. PMID: 28443200; PMCID: PMC5365187.
3. NCI Cancer Stat Facts [Internet]. National Cancer Institute. 2022 [cited 2022 Mar 16]. Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/ovary.html>
4. Nacionalinis vėžio institutas. Sergamumo ir mirtingumo rodikliai Lietuvoje 2015 metais. Internet link: <https://www.nvi.lt/naujausi-duomenys/>
5. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018 Nov;68(6):394-424. doi: 10.3322/caac.21492. Epub 2018 Sep 12. Erratum in: *CA Cancer J Clin.* 2020 Jul;70(4):313. PMID: 30207593.
6. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin.* 2020 Jan;70(1):7-30. doi: 10.3322/caac.21590. Epub 2020 Jan 8. PMID: 31912902.
7. Leskela S, Romero I, Cristobal E, Pérez-Mies B, Rosa-Rosa JM, Gutierrez-Pecharroman A, Caniego-Casas T, Santón A, Ojeda B, López-Reig R, Palacios-Berraquero ML, García Á, Ibarra J, Hakim S, Guarch R, López-Guerrero JA, Poveda A, Palacios J. Mismatch Repair Deficiency in Ovarian Carcinoma: Frequency, Causes, and Consequences. *Am J Surg Pathol.* 2020 May;44(5):649-656. doi: 10.1097/PAS.0000000000001432. PMID: 32294063.
8. Kurman RJ, Shih IeM. The Dualistic Model of Ovarian Carcinogenesis: Revisited, Revised, and Expanded. *Am J Pathol.* 2016 Apr;186(4):733-47. doi: 10.1016/j.ajpath.2015.11.011. PMID: 27012190; PMCID: PMC5808151.
9. Desai A, Xu J, Aysola K, Qin Y, Okoli C, Hariprasad R, Chinemerem U, Gates C, Reddy A, Danner O, Franklin G, Ngozi A, Cantuaria G, Singh K, Grizzle W, Landen C, Partridge EE, Rice VM, Reddy ES, Rao VN. Epithelial ovarian cancer: An

- overview. *World J Transl Med.* 2014 Apr 12;3(1):1-8. doi: 10.5528/wjtm.v3.i1.1. PMID: 25525571; PMCID: PMC4267287.
10. Momenimovahed Z, Tiznobaik A, Taheri S, Salehiniya H. Ovarian cancer in the world: epidemiology and risk factors. *Int J Womens Health.* 2019 Apr 30;11:287-299. doi: 10.2147/IJWH.S197604. PMID: 31118829; PMCID: PMC6500433.
 11. Arora N, Talhouk A, McAlpine JN, Law MR, Hanley GE. Long-term mortality among women with epithelial ovarian cancer: a population-based study in British Columbia, Canada. *BMC Cancer.* 2018 Oct 25;18(1):1039. doi: 10.1186/s12885-018-4970-9. PMID: 30359249; PMCID: PMC6202883.
 12. Korenaga TK, Tewari KS. Gynecologic cancer in pregnancy. *Gynecol Oncol.* 2020 Jun;157(3):799-809. doi: 10.1016/j.ygyno.2020.03.015. Epub 2020 Apr 5. PMID: 32268951; PMCID: PMC7380448.
 13. Franciszek Dłuski D, Mierzyński R, Poniedziałek-Czajkowska E, Leszczyńska-Gorzela B. Ovarian Cancer and Pregnancy-A Current Problem in Perinatal Medicine: A Comprehensive Review. *Cancers (Basel).* 2020 Dec 16;12(12):3795. doi: 10.3390/cancers12123795. PMID: 33339178; PMCID: PMC7765590.
 14. Gaona-Luviano P, Medina-Gaona LA, Magaña-Pérez K. Epidemiology of ovarian cancer. *Chin Clin Oncol.* 2020 Aug;9(4):47. doi: 10.21037/cco-20-34. Epub 2020 Jun 30. PMID: 32648448.
 15. Torre LA, Trabert B, DeSantis CE, Miller KD, Samimi G, Runowicz CD, Gaudet MM, Jemal A, Siegel RL. Ovarian cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin.* 2018 Jul;68(4):284-296. doi: 10.3322/caac.21456. Epub 2018 May 29. PMID: 29809280; PMCID: PMC6621554.
 16. Ren T, Wang S, Sun J, Qu JM, Xiang Y, Shen K, Lang JH. Endometriosis is the independent prognostic factor for survival in Chinese patients with epithelial ovarian carcinoma. *J Ovarian Res.* 2017 Oct 3;10(1):67. doi: 10.1186/s13048-017-0363-y. PMID: 28974236; PMCID: PMC5627477.
 17. Kurman RJ, Shih IeM. Molecular pathogenesis and extraovarian origin of epithelial ovarian cancer--shifting the paradigm. *Hum Pathol.* 2011 Jul;42(7):918-31. doi: 10.1016/j.humpath.2011.03.003. PMID: 21683865; PMCID: PMC3148026.
 18. Terada KY, Ahn HJ, Kessel B. Differences in risk for type 1 and type 2 ovarian cancer in a large cancer screening trial. *J Gynecol Oncol.* 2016 May;27(3):e25. doi: 10.3802/jgo.2016.27.e25. PMID: 27029746; PMCID: PMC4823356.

19. Moro F, Magoga G, Pasciuto T, Mascilini F, Moruzzi MC, Fischerova D, Savelli L, Giunchi S, Mancari R, Franchi D, Czekierdowski A, Froyman W, Verri D, Epstein E, Chiappa V, Guerriero S, Zannoni GF, Timmerman D, Scambia G, Valentin L, Testa AC. Imaging in gynecological disease (13): clinical and ultrasound characteristics of endometrioid ovarian cancer. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018 Oct;52(4):535-543. doi: 10.1002/uog.19026. PMID: 29418038.
20. Chen S, Li Y, Qian L, Deng S, Liu L, Xiao W, Zhou Y. A Review of the Clinical Characteristics and Novel Molecular Subtypes of Endometrioid Ovarian Cancer. *Front Oncol.* 2021 Jun 3;11:668151. doi: 10.3389/fonc.2021.668151. PMID: 34150634; PMCID: PMC8210668.
21. Rosen DG, Yang G, Liu G, Mercado-Uribe I, Chang B, Xiao XS, Zheng J, Xue FX, Liu J. Ovarian cancer: pathology, biology, and disease models. *Front Biosci (Landmark Ed).* 2009 Jan 1;14(6):2089-102. doi: 10.2741/3364. PMID: 19273186; PMCID: PMC2858969.
22. Prat J; FIGO Committee on Gynecologic Oncology. FIGO's staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum: abridged republication. *J Gynecol Oncol.* 2015 Apr;26(2):87-9. doi: 10.3802/jgo.2015.26.2.87. PMID: 25872889; PMCID: PMC4397237.
23. Lheureux S, Gourley C, Vergote I, Oza AM. Epithelial ovarian cancer. *Lancet.* 2019 Mar 23;393(10177):1240-1253. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32552-2. PMID: 30910306.
24. Matulonis UA, Sood AK, Fallowfield L, Howitt BE, Sehouli J, Karlan BY. Ovarian cancer. *Nat Rev Dis Primers.* 2016 Aug 25;2:16061. doi: 10.1038/nrdp.2016.61. PMID: 27558151; PMCID: PMC7290868.
25. Lim MC, Chun KC, Shin SJ, Lee IH, Lim KT, Cho CH, Park SY, Nam JH. Clinical presentation of endometrioid epithelial ovarian cancer with concurrent endometriosis: a multicenter retrospective study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2010 Feb;19(2):398-404. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-09-0750. Epub 2010 Jan 19. PMID: 20086106.
26. Michalczyk K, Cymbaluk-Płoska A. Approaches to the Diagnosis and Management of Ovarian Cancer in Pregnancy. *Cancer Manag Res.* 2021;13:2329-2339
27. Cannistra SA. Cancer of the ovary. *N Engl J Med.* 2004 Dec 9;351(24):2519-29. doi: 10.1056/NEJMra041842. Erratum in: *N Engl J Med.* 2005 Jan 6;352(1):104. PMID: 15590954.

28. Liu J, Han L, Jiao Z. The diagnostic value of human epididymis protein 4 for endometrial cancer is moderate. *Sci Rep.* 2021 Jan 12;11(1):575. doi: 10.1038/s41598-020-79960-1. PMID: 33436780; PMCID: PMC7804086.
29. Wei SU, Li H, Zhang B. The diagnostic value of serum HE4 and CA-125 and ROMA index in ovarian cancer. *Biomed Rep.* 2016 Jul;5(1):41-44. doi: 10.3892/br.2016.682. Epub 2016 May 19. PMID: 27347403; PMCID: PMC4906902.
30. Dochez V, Caillon H, Vaucel E, Dimet J, Winer N, Ducarme G. Biomarkers and algorithms for diagnosis of ovarian cancer: CA125, HE4, RMI and ROMA, a review. *J Ovarian Res.* 2019 Mar 27;12(1):28. doi: 10.1186/s13048-019-0503-7. PMID: 30917847; PMCID: PMC6436208.
31. Stewart C, Ralyea C, Lockwood S. Ovarian Cancer: An Integrated Review. *Semin Oncol Nurs.* 2019 Apr;35(2):151-156. doi: 10.1016/j.soncn.2019.02.001. Epub 2019 Mar 11. PMID: 30867104.
32. Lee SJ, Bae JH, Lee AW, Tong SY, Park YG, Park JS. Clinical characteristics of metastatic tumors to the ovaries. *J Korean Med Sci.* 2009 Feb;24(1):114-9. doi: 10.3346/jkms.2009.24.1.114. Epub 2009 Feb 28. PMID: 19270823; PMCID: PMC2650975.
33. Yamanishi Y, Koshiyama M, Ohnaka M, Ueda M, Ukita S, Hishikawa K, Nagura M, Kim T, Hirose M, Ozasa H, Shirase T. Pathways of metastases from primary organs to the ovaries. *Obstet Gynecol Int.* 2011;2011:612817. doi: 10.1155/2011/612817. Epub 2011 Sep 11. PMID: 21915181; PMCID: PMC3170892.
34. van Niekerk CC, Bulten J, Vooijs GP, Verbeek AL. The Association between Primary Endometrioid Carcinoma of the Ovary and Synchronous Malignancy of the Endometrium. *Obstet Gynecol Int.* 2010;2010:465162. doi: 10.1155/2010/465162. Epub 2009 Dec 15. PMID: 20052276; PMCID: PMC2796219.
35. Stewart CJR, Crum CP, McCluggage WG, Park KJ, Rutgers JK, Oliva E, Malpica A, Parkash V, Matias-Guiu X, Ronnett BM. Guidelines to Aid in the Distinction of Endometrial and Endocervical Carcinomas, and the Distinction of Independent Primary Carcinomas of the Endometrium and Adnexa From Metastatic Spread Between These and Other Sites. *Int J Gynecol Pathol.* 2019 Jan;38 Suppl 1(Iss 1 Suppl 1):S75-S92. doi: 10.1097/PGP.0000000000000553. PMID: 30550485; PMCID: PMC6296834.

36. Kossai M, Leary A, Scoazec JY, Genestie C. Ovarian Cancer: A Heterogeneous Disease. *Pathobiology*. 2018;85(1-2):41-49. doi: 10.1159/000479006. Epub 2017 Oct 12. PMID: 29020678.
37. Desouki MM, Kallas SJ, Khabele D, Crispens MA, Hameed O, Fadare O. Differential vimentin expression in ovarian and uterine corpus endometrioid adenocarcinomas: diagnostic utility in distinguishing double primaries from metastatic tumors. *Int J Gynecol Pathol*. 2014 May;33(3):274-81. doi: 10.1097/PGP.0b013e31829040b5. PMID: 24681739; PMCID: PMC4144715.
38. Garg K, Broaddus RR, Soslow RA, Urbauer DL, Levine DA, Djordjevic B. Pathologic scoring of PTEN immunohistochemistry in endometrial carcinoma is highly reproducible. *Int J Gynecol Pathol*. 2012 Jan;31(1):48-56. doi: 10.1097/PGP.0b013e3182230d00. PMID: 22123723; PMCID: PMC4244710.
39. Sureka B, Meena V, Garg P, Yadav T, Khera PS. Computed tomography imaging of ovarian peritoneal carcinomatosis: a pictorial review. *Pol J Radiol*. 2018 Dec 4;83:e500-e509. doi: 10.5114/pjr.2018.80247. PMID: 30655930; PMCID: PMC6334186.
40. ElHariri, M.A.G., Harira, M. & Riad, M.M. Usefulness of PET–CT in the evaluation of suspected recurrent ovarian carcinoma. *Egypt J Radiol Nucl Med* 50, 2 (2019).
41. Amant F, Berveiller P, Boere IA, Cardonick E, Fruscio R, Fumagalli M, Halaska MJ, Hasenburg A, Johansson ALV, Lambertini M, Lok CAR, Maggen C, Morice P, Peccatori F, Poortmans P, Van Calsteren K, Vandenbroucke T, van Gerwen M, van den Heuvel-Eibrink M, Zagouri F, Zapardiel I. Gynecologic cancers in pregnancy: guidelines based on a third international consensus meeting. *Ann Oncol*. 2019 Oct 1;30(10):1601-1612. doi: 10.1093/annonc/mdz228. PMID: 31435648.
42. Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, Trimble EL, Montz FJ. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *J Clin Oncol*. 2002 Mar 1;20(5):1248-59. doi: 10.1200/JCO.2002.20.5.1248. PMID: 11870167.
43. Kuroki L, Guntupalli SR. Treatment of epithelial ovarian cancer. *BMJ*. 2020 Nov 9;371:m3773. doi: 10.1136/bmj.m3773. PMID: 33168565.
44. Winter-Roach BA, Kitchener HC, Lawrie TA. Adjuvant (post-surgery) chemotherapy for early stage epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Mar 14;3(3):CD004706. doi: 10.1002/14651858.CD004706.pub4. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(12):CD004706. PMID: 22419298; PMCID: PMC4164914.

45. Wright AA, Bohlke K, Armstrong DK, Bookman MA, Cliby WA, Coleman RL, Dizon DS, Kash JJ, Meyer LA, Moore KN, Olawaiye AB, Oldham J, Salani R, Sparacio D, Tew WP, Vergote I, Edelson MI. Neoadjuvant Chemotherapy for Newly Diagnosed, Advanced Ovarian Cancer: Society of Gynecologic Oncology and American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2016 Oct 1;34(28):3460-73. doi: 10.1200/JCO.2016.68.6907. Epub 2016 Aug 8. PMID: 27502591; PMCID: PMC5512594.
46. Jayson GC, Kohn EC, Kitchener HC, Ledermann JA. Ovarian cancer. *Lancet*. 2014 Oct 11;384(9951):1376-88. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62146-7. Epub 2014 Apr 21. PMID: 24767708.
47. Canlorbe G, Chabbert-Buffet N, Uzan C. Fertility-Sparing Surgery for Ovarian Cancer. *J Clin Med*. 2021 Sep 18;10(18):4235. doi: 10.3390/jcm10184235. PMID: 34575345; PMCID: PMC8466872.
48. Helder-Woolderink JM, Blok EA, Vasen HF, Hollema H, Mourits MJ, De Bock GH. Ovarian cancer in Lynch syndrome; a systematic review. *Eur J Cancer*. 2016 Mar;55:65-73. doi: 10.1016/j.ejca.2015.12.005. Epub 2016 Jan 13. PMID: 26773421.
49. Lu KH, Daniels M. Endometrial and ovarian cancer in women with Lynch syndrome: update in screening and prevention. *Fam Cancer*. 2013 Jun;12(2):273-7. doi: 10.1007/s10689-013-9664-5. PMID: 23765559; PMCID: PMC3820416.

PRIEDAI



VIEŠOJI ĮSTAIGA
VILNIAUS UNIVERSITETO LIGONINĖ
SANTAROS KLINIKOS

Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto
Dekanui prof. A. Utkui
mf@mf.vu.lt

2022-04-11 Nr. SR-2053
| 2022-03-21 Nr. GR-2469

aiste.luksaite@mf.stud.vu.lt

DĖL MOKSLINIO TYRIMO

VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikos sutinka, kad Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto VI kurso studentė **Aistė Marija Lukšaitė** rengdama mokslinį darbą „Klinikinis atvejis ir literatūros apžvaga moterų, sergančių I tipo kiaušidžių vėžiu“ naudotų nuasmenintus paciento duomenis. Už studentui teikiamų duomenų apimtį ir konfidencialumo užtikrinimą atsakingas darbo vadovas V. Rudaitis

Konfidencialios informacijos naudojimas turi būti užtikrintas.

Direktoriaus valdymui pavaduotoja
farmacijai ir visuomenės sveikatai

Edita Kazėnaitė

L. Kilaitė loriana.kilaite@santa.lt