

**VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS**

Baigiamasis darbas

**Didelių matmenų apsisukęs kiaušidės navikas: klinikinis atvejis ir mokslinės literatūros
apžvalga**

Torsed Ovarian Carcinoma of Extreme Size: Case Report and Literature Review

Karolina Misevičiūtė VI kursas, 10 gr.

**Klinikinės medicinos institutas
Akušerijos ir ginekologijos klinika**

Darbo vadovas

Asist. Dr. Diana Bužinskienė

Klinikos vadovas

Prof. Dr. Diana Ramašauskaitė

2022-05-20

karolina.miseviciute@mf.stud.vu.lt

SANTRAUKA

Kiaušidžių vėžys yra dažniausia moterų mirtingumo priežastis iš visų moters reprodukcinės sistemos vėžių. Tikimybė susirgti kiaušidžių vėžiu per gyvenimą moteriai yra maždaug 1,3 %, o naujausiais Europos statistiniais duomenimis, apie 3 % moterų, sirgusių onkologine liga, buvo diagnozuotas kiaušidžių vėžys. Šviesių ląstelių kiaušidžių vėžio dažnis dar mažesnis, tačiau turi ryškų etninį pasiskirstymą – labiausiai būdingas azijietėms, rečiau baltaodėms. Šviesių ląstelių kiaušidžių vėžio paplitimas tarp azijiečių moterų siejamas su dideliu endometriozės paplitimu šioje populiacijoje, kadangi moksliniais tyrimais nustatytas ryšys tarp šviesių ląstelių kiaušidžių vėžio ir endometriozės. Nors tikslus endometriozės vystymosi į piktybinį susirgimą mechanizmas dar nėra žinomas, dominuoja vietinio lėtinio uždegimo ir DNR pažeidimo teorijos. Nepaisant to, jog endometriozė yra šviesių ląstelių kiaušidžių vėžio rizikos veiksnys, nustatyta, jog endometriozės audinių nustatymas šviesių ląstelių kiaušidžių vėžio histopatologiniame tyrime yra geros klinikinės prognozės ženklas. Nepaisant šviesių ląstelių kiaušidžių vėžio atsparumo platinos preparatams, šiuo metu gydymo algoritmas yra operacinis gydymas ir chemoterapinis gydymas platinos preparatais.

Šiame darbe aptariama reprodukcinio amžiaus pacientė, kuri kreipėsi į ligoninės skubios pagalbos – priėmimo skyrių dėl ūminio pilvo skausmo. Pacientei diagnozuota didelių matmenų kiaušidės cista, ligonei atlikta skubi operacija, kurios metu iš pilvo ertmės pašalintas 30 cm dydžio apsisukęs dešinėsios kiaušidės navikas (kartu pašalinta ir gimda su miomomis). Atlikus histopatologinį naviko ištyrimą, nustatyta šviesių ląstelių kiaušidžių karcinoma (pagal FIGO Ia stadija). Po operacijos skirta adjuvantinė chemoterapija paklitakseliu ir karboplatina (pagal standartinius gydymo algoritmus). Po radiologinio restadijavimo pacientei atlikta pakartotinė operacija: laparoskopinė kairioji salpingoovarektomija su sąaugų pašalinimu ir omentektomija. Šiuo metu pacientė yra remisijoje.

SUMMARY

Ovarian cancer leads in the number of deaths caused by female reproductive organ cancer. In general, the lifetime chance of developing ovarian cancer is around 1,3%, and according to latest European statistics 3 percent of all females with diagnosed oncology had ovarian cancer. Ovarian clear cell carcinoma incidence is even lower, however it is strongly associated with the asian population. It is most common among asian women and this connection is linked to a higher prevalence of endometriosis among this population, because ovarian clear cell carcinoma is considered to be endometriosis associated cancer. The exact mechanism of transformation from endometriosis to cancer is not known but the dominating hypotheses are chronic inflammation and

DNA damage. Even though endometriosis is now considered a precursor to ovarian cancer, recent literature has found that endometriosis is a positive prognostic factor of overall survival in ovarian clear cell carcinoma patients. Despite thoroughly documented ovarian clear cell carcinoma resistance to platinum chemotherapy it is still the primary choice for chemotherapy of ovarian clear cell carcinoma patients. This is because there currently is a lack of alternative cytotoxic and immunotherapy options. After radiological restaging, the patient underwent reoperation: laparoscopic left salpingoovarectomy with adhesions removal and omentectomy. Currently patient is in remission.

RAKTAŽODŽIAI: šviesių ląstelių kiaušidžių karcinoma, ŠLKK, apsisukusi kiaušidė, kiaušidžių vėžys, kiaušidžių vėžio gydymas

KEYWORDS: ovarian clear cell carcinoma, OCCC, ovarian torsion, ovarian cancer, ovarian cancer treatment

ĮVADAS

Kiaušidžių vėžys yra septintoji pagal dažnį onkologinė liga pasaulyje (1). Nors kiaušidžių vėžys yra penktoji pagal dažnį moterų onkologinės ligos priežastis, jis sudaro didžiausią mirčių skaičių iš moters reprodukcinės sistemos organų vėžių (2). Tarptautinės ekonominio bendradarbiavimo ir plėtros organizacijos duomenimis (angl. OECD) nustatyta, jog 3 proc. visų moterų vėžio atvejų 2020 metais buvo kiaušidžių vėžys (3).

Išskiriami trys kiaušidžių vėžio tipai: epitelinis, stromos ir germinogeninių ląstelių vėžys (4). Epitelinis kiaušidžių vėžys yra dažniausias kiaušidžių vėžio tipas ir sudaro 95 proc. visų kiaušidžių vėžio atvejų (5). Nustatyti penki epitelinio kiaušidžių vėžio potipiai: aukšto ir žemo piktybiškumo serozinis, endometrioidinis, šviesių ląstelių, mucininis (4). Šviesių ląstelių kiaušidžių karcinoma (ŠLKK) yra retas epitelinio kiaušidžių vėžio histologinis potipis: skaičiuojama, kad ŠLKK sudaro maždaug 5-10 proc. visų epitelinio kiaušidžių vėžio atvejų (4,6).

Kiaušidės apsisukimas yra ūminė ginekologinė patologija, sąlygojanti ūminį pilvo skausmą, kuri gali pasitaikyti mergaitėms, paauglėms ir moterims (7). Dažniausiai apsisuka kiaušidė kartu su kiaušintakiu, tačiau pasitaiko ir atvejų, kuomet apsisuka tik vienas iš jų (8). Lytinę brandą pasiekusioms moterims apsisukimą paprastai sukelia kiaušidės darinys (navikas ar cista) (8). Labai svarbus savalaikis operacinis gydymas, norint išvengti kiaušidės netekimo ar nevaisingumo bei priešlaikinės menopauzės, pašalinus vienintelę funkcionuojančią kiaušidę (9).

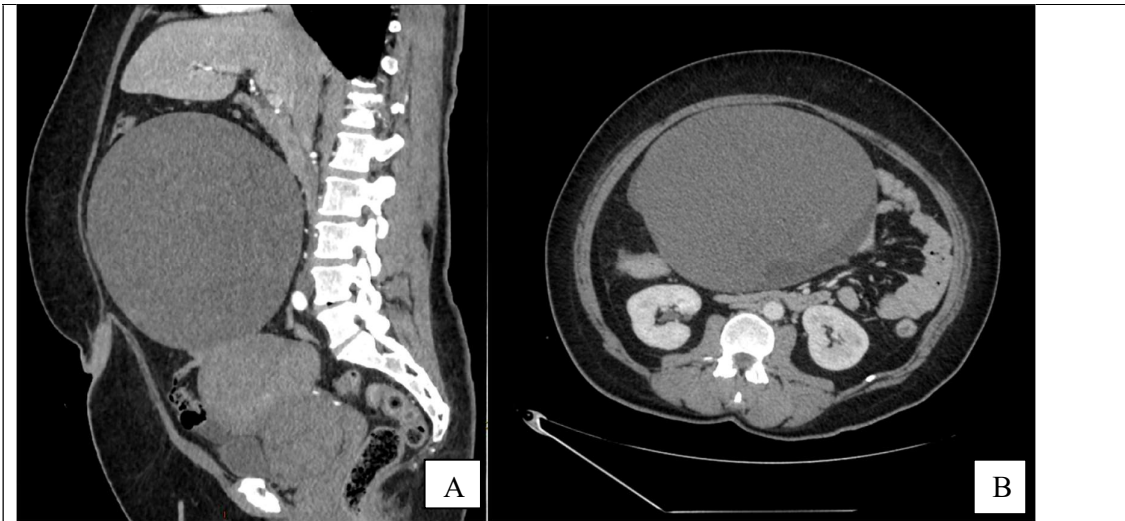
Dėl nespecifinių kiaušidės apsisukimo simptomų, tapatinamų su daug kitų ūmaus pilvo patologijų, kurias būtina laiku diagnozuoti (ūmus koronarinis sindromas, aortos disekacija ar plyšusi aneurizma, plaučių arterijos tromboembolija, hiperglikeminės būklės, ektopinis nėštumas), kiaušidės apsisukimo diagnostika yra sudėtinga (9). Naujausiais mokslinės literatūros duomenimis, kiaušidės apsisukimas siejamas su didesniais, nei 5 cm gerybiniais kiaušidės dariniais (8).

Šiame baigiamajame magistro darbe pateikiamas reprodukcinio amžiaus moters, kuriai buvo diagnozuotas du kartus apsisukęs didelių matmenų kiaušidės navikas, klinikinis atvejis ir mokslinės literatūros apžvalga. Šio rašto darbo tikslas yra pristatyti ŠLKK diagnostikos ir gydymo iššūkius bei naujausios literatūros apžvalgą, kurioje aptariama ŠLKK epidemiologija, klinika, pataloginiai mechanizmai, diagnostika, gydymas ir prognozė.

KLINIKINIO ATVEJO APRAŠYMAS

Keturiasdešimt šešerių metų amžiaus moteris atvyko į ligoninės priėmimo – skubios pagalbos skyrių dėl prieš dvi valandas atsiradusio ūminio pilvo skausmo, kurį vertino septyniais balais iš dešimties (pagal vaizdinę analoginę skausmo skalę (VASS)). Skausmui prasidėjus pacientė kelis kartus vėmė. Iš gyvenimo anamnezės žinoma, kad ligonei diagnozuota lėtinė arterinė hipertenzija, alergijos medikamentams nenustatyta. Priėmimo – skubios pagalbos skyriuje pacientė pirmiausiai konsultuota pilvo chirurgo: apžiūros metu nustatyta, jog skausmas lokalizuotas visoje dešinėje pilvo pusėje, palpacijos metu skausmas vertintas devyniais balais iš dešimt pagal VASS. Tiriant per tiesiąją žarną, apčiuoptas apie 5 cm darinys virš tiesiosios žarnos, įtarta gimdos mioma. Pacientei skirta lašinė skysčių infuzija, skausmą malšinantys vaistai – ketorolakas 30 mg į lašinę, spazmolitikai – drotaverinas 4 ml į lašinę infuziją. Atlikti laboratoriniai tyrimai: bendras ir biocheminis kraujo tyrimai, bendras šlapimo tyrimas ir instrumentiniai tyrimai: pilvo ultragarsinis tyrimas ir pilvo kompiuterinė tomografija (KT). Nustatyta anemija (hemoglobinas 58 g/l (*normos ribos moterims – 120-156 g/l*), raudonieji kraujo kūneliai (RBC) $3,46 \times 10^{12}$ (*normos ribos moterims – 3,90-5,20 $\times 10^{12}$*), vidutinis ląstelių tūris (MCV) 0,198 fl (*normos ribos – 80,0-99,0 fl*), vidutinis ląstelių hemoglobinas (MCH) 57,4 pg (*normos ribos – 27,0-33,5 pg*), padidėję kraujo uždegiminiai rodikliai – C reaktyvus baltymas (CRB) – 107 mg/l (*normos ribos iki 5 mg/l*), leukocitų kiekis – (WBC) $5,21 \times 10^9$ (*normos ribos – 3,90-10,20 $\times 10^9$*), kiti laboratoriniai tyrimai – be pataloginių pakitimų. Atlikus pilvo KT rasta padidėjusi, deformuota gimda su daugybinėmis miomomis iki 78 mm dydžio, virš gimdos – didelės apimties (207x155x182 mm) plonasienis, nehomogeniškas darinys, siekiantis viršutinį pilvo aukštą, susijęs su kairiąja kiaušide ir gimda. Darinyje rasti pakraujavimo požymiai. Tyrimo

metu aktyvaus kraujavimo nestebėta. Taip pat nustatyti karcinomatozės požymiai ir nedidelis kiekis ascito pilvo ertmėje (1 paveikslas.) . Pilvo ultragarsiniu tyrimu nustatytas didelių matmenų darinys su pakraujavimu į darinį, tačiau nebuvo galima diferencijuoti nuo hematomos.



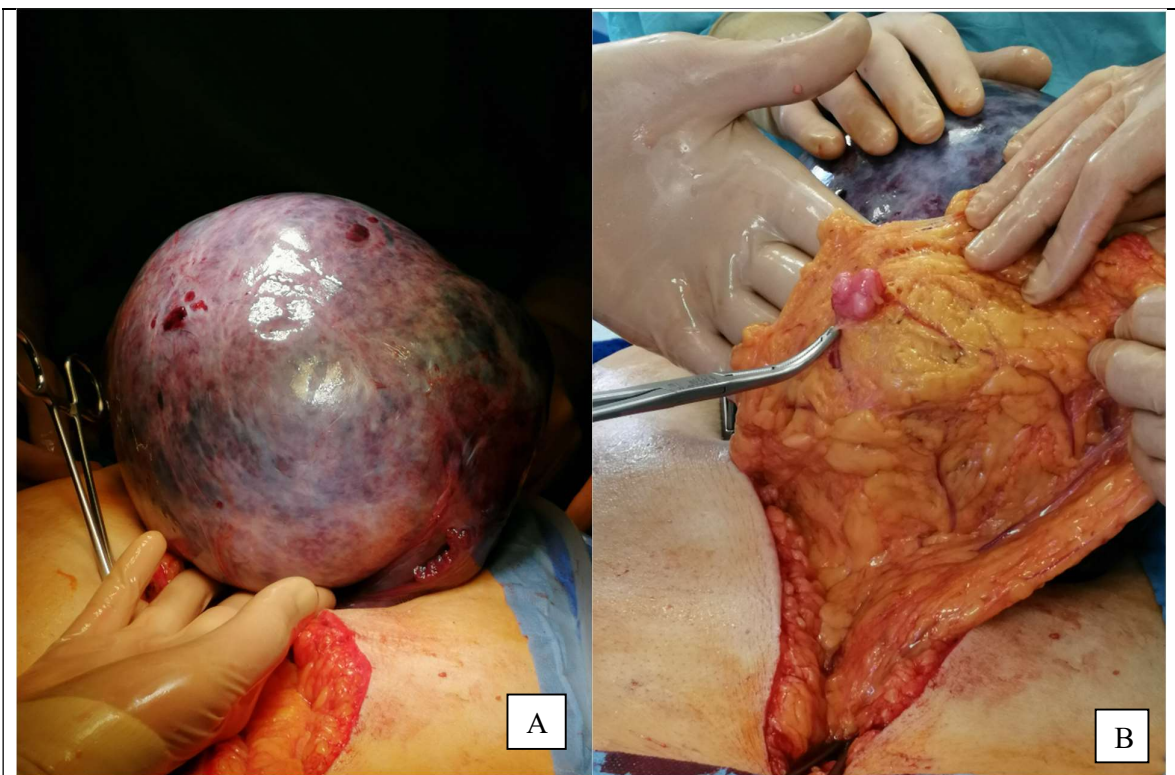
1 paveikslas. A – kompiuterinės tomografijos (KT) vaizde stebima padidėjusi, deformuota gimda su daugybinėmis miomomis iki 78 mm dydžio, virš gimdos stebėtas didelės apimties (207x155x182 mm) plonasienis, nehomogeniškas darinys, siekiantis viršutinį pilvo aukštą. B – KT vaizde stebimas didelės apimties (207x155x182 mm) plonasienis, nehomogeniškas darinys siekiantis viršutinį pilvo aukštą.

Pacientė dėl įtariamo kiaušidžių naviko su pakraujavimu buvo nukreipta gydytojo akušerio-ginekologo konsultacijai. Ginekologinės anamnezės duomenimis, pacientės mėnesinės nereguliarios, ilgos ir gausios, kartais kraujuodavo visą mėnesį, be pertraukų. Pacientė negimdžiusi, nėštumų neturėjusi. 2010 m. atlikta laparoskopinė miomektomija. Ginekologinės apžiūros metu vulva ir makštis – be pakitimų, gimdos kaklelis epitelizuotas, jo kanale stebimas polipas, gimda padidėjusi, su daugybiniais miomų mazgais, skausminga, kieta ir nepaslanki palpuojant. Priegimdžiai ir gimdos priedai nečiuopiami dėl padidėjusios pilvo apimties. Buvo atlikta vidinių genitalijų echoskopija, stebėta padidėjusi gimda, daugybiniai 7 cm dydžio miomų mazgai, mažajame dubenyje – 30 cm dydžio daugiakamerinis, su pertvaromis ir intarpais bei išaugomis cistinis darinys. Laisvo skysčio dubenyje nestebėta.

Dėl sunkios anemijos atlikta hemotransfuzija – skirta 3 vnt. eritrocitų masės. Dėl padidėjusio CRB kiekio kraujyje paskirtas antibakterinis gydymas – amoxicilinas su klavulano rūgštimi 1000/200 mg į veną 3 kartus/d. su metronidazoliu 500 mg į veną 3 k./d., tęstas nuskausminimas.

Gavus neigiamą COVID-19 tyrimo atsakymą, tolesniam gydymui pacientė perkelta į ginekologijos skyrių. Ginekologijos skyriuje pacientės būklė dinamikoje blogėjo, stebėti ūminio peritonito klinikiniai simptomai (priekinės pilvo sienos raumenų įtempimas bei pilvaplėvės dirginimo – teigiamas Bliumbergo simptomas). Nuspręsta atlikti skubią operaciją. Pacientė apie numatomą gydymą buvo informuota, sutiko su gydymo planu ir sutikimus pasirašė.

Esant didelių matmenų kiaušidės cistiniam dariniui, atlikta išilginė laparotomija, operacijos metu rastas 30x30 centimetrų dydžio heterogeniškas, tamsiai mėlynas darinys dešiniųjų gimdos priedų srityje, apsisukęs du kartus. Stebėtos gimdos bei parazitinės miomos (ant storosios žarnos pasaito, epiploikos ir taukinės). Kairieji gimdos priedai, žarnos ir kepenys – be matomų ir čiuopiamų pakitimų. Atlikta totalinė histerektomija su dešiniąja salpingoovarektomija ir parazitinių miomų pašalinimas. Darinio turinys į pilvo ertmę nepateko, pašalinus darinį iš pilvo ertmės jis buvo pasvertas: svėrė 3700 gramų. Visi pašalinti dariniai išsiųsti histologiniam ištyrimui ir įvertinimui (2 paveikslas.).



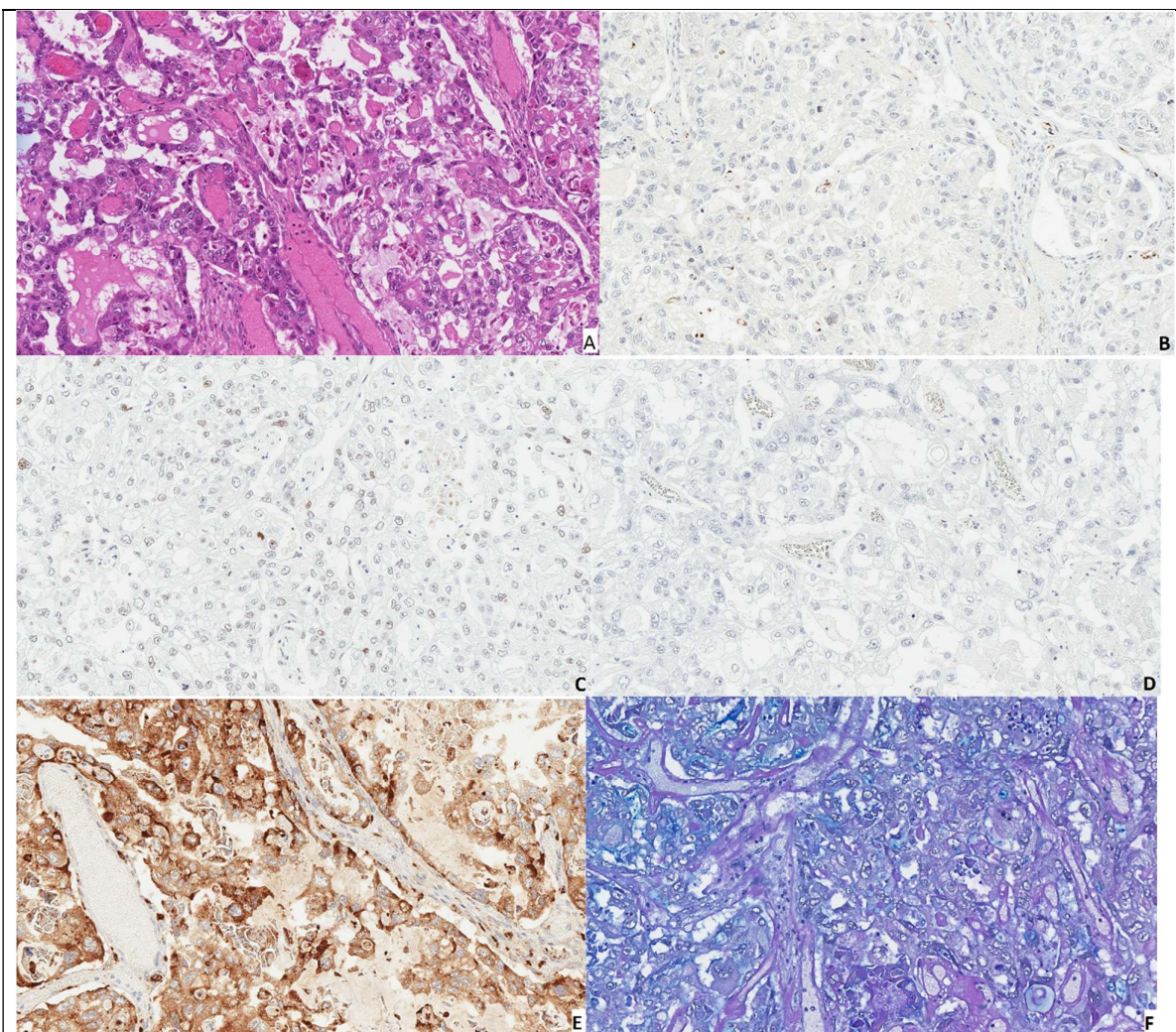
2 paveikslas. A – kiaušidžių navikas operacijos metu. B – parazitinė mioma ant taukinės.

Operacijos metu atlikta dar 2 vnt. eritrocitų masės transfuzija. Pacientė po operacijos tolesniam gydymui ir būklės stebėjimui perkelta į ginekologijos skyrių, buvo tęsiamas antibakterinis

gydymas amoksicilinu ir klavulano rūgštimi ir metronidazoliu (anksčiau minėtomis dozėmis 3 dienas), giliųjų venų tromboembolijų profilaktika (skirtas bemiparinas 2500 TV, švirksčiant į poodį 1 kartą/d.), stresinių opų profilaktika, pooperacinio vėmimo slopinimas, lašinės skysčių infuzijos, skausmą malšinantys vaistai. Pacientė po operacijos jautėsi gerai, nekarščiavo, jos būklė buvo patenkinama, hemodinamika stabili, pilvas palpuojant minkštas ir neskausmingas, peritonito reiškinių nestebėta. Po operacijos pakartoti kraujo tyrimai: hemoglobinas 83 g/l (*normos ribos moterims – 120-156 g/l*), RBC $3,94 \times 10^{12}$ (*normos ribos moterims – 3,90-5,20 $\times 10^{12}$*), MCV 0,198 fl (*normos ribos – 80,0-99,0 fl*), MCH 57,4 pg (*normos ribos – 27,0-33,5 pg*), CRB – 81,6 g/l (*normos ribos iki 5 mg/l*), WBC $5,5 \times 10^9$ (*normos ribos – 3,90-10,20 $\times 10^9$*).

Trečią parą po operacijos, geros būklės, pacientė išrašyta į namus ambulatoriniam gydymui. Rekomenduota tęsti antibakterinį gydymą (amoksicilinas su klavulano rūgštimi 875/125 mg po 1 tab. 2 k./d. 10 dienų), tromboembolijų profilaktiką (bepimarinas 2500 TV į poodį 30 dienų po operacijos), antianeminį gydymą geležies preparatais (tab. Tardyferon 80 mg po 1 tab. 2 k./d. 30 dienų), skausmą malšinančius vaistus, vengti sunkaus fizinio krūvio (sunkiai nekelti, nenešti iki 6 mėn.), 7-8 parą po operacijos ištraukti siūlus iš operacinio pjūvio. Ambulatoriškai kartoti bendrą kraujo tyrimą ir CRB tyrimą kraujyje, baigus antibakterinį gydymą (po 10 dienų) bei baigus antianeminį gydymą (po 30 dienų). Pacientei rekomenduota nedelsiant kreiptis į stacionarą, pajutus stiprų pilvo skausmą, atsiradus kraujavimui iš makšties, karščiavimui (daugiau, nei 38 C).

Histologinio tyrimo metu nustatyta šviesių ląstelių kiaušidės karcinoma, TNM stadija pT1a. Kiaušidėje endometriumo liaukų su stroma židiniai, kiaušidės endometriozė, kiaušintakis be pakitimų. Navikas neperauga kapsulės. Karcinomos imunohistocheminis fenotipas: NapsinA (+++), P53 (+), p16 (++), WT1 (-), Hnf-1B (-), SALL4 (-), OCT4 (-) (3 paveikslas.).



3 paveikslas. Naviko histologija ir imunohistochemija. Hematoksilino-eozino dažymas (A) rodo variacijas tarp ląstelių šviesios ir šiek tiek eozinofilškos citoplazmos. Imunohistocheminis profilis yra Wilms tumor 1 (WT-1) neigiamas (B), p-53 teigiamas (C), HNF1beta neigiamas (D), Napsin-A teigiamas (E) navikas. Alciano mėlynojo (AB/PAS) dažymas (F) rodo glikogeno sandaugas šviesiose ląstelėse.

Tarpdisciplininio gydytojų konsiliumo metu nuspręsta pakartotinai atlikti viso kūno KT, dėl blogos naviko prognozės taikyti chemoterapiją. Atlikus KT, stebėti cistiniai dariniai kairėje kiaušidėje (diferencijuotini su funkcinėmis cistomis), taip pat nekaupiantis kontrasto židinyje kairėje krūtyje (diferencijuotinas su liaukiniu audiniu) ir smulkūs židiniai plaučiuose.

Po radiologinio restadijavimo, nuspręsta atlikti pakartotinę operaciją. Pacientei atlikta laparoskopinė kairioji salpingoovarektomija kartu su sąaugų atidalinimu ir omentektomija. Operacija atlikta sėkmingai, be komplikacijų, tolimesniam sprendimui dėl gydymo formuotas konsiliumas.

Konsiliumo metu, vertinant pacientės būklę, histologinio tyrimo atsakymą (šviesių ląstelių kiaušidės karcinoma, TNM stadija pT1a, kiaušidėje endometriumo liaukų su stroma židiniai, kiaušidės endometriozė, navikas neperauga kapsulės, kiaušintakis be pakitimų), nuspręsta dubens limfadenektomijos neatlikti, nes, vertinant mokslinės literatūros duomenis, dubens ir paraaortinių limfmazgių pašalinimas, esant pradinei kiaušidžių šviesių ląstelių karcinomos stadijai, nepagerina pacienčių ligos prognozės bei bendro išgyvenamumo.

Atliktas krūtų ultragarsinis tyrimas, kairėje krūtyje stebėti cistiniai dariniai (vertinti, kaip BIRADS 4), atlikta stulpelinė biopsija, nustatyti fibroziniai pakitimai kairėje krūtyje. Pacientei po operacijos buvo skirti 6 kursai chemoterapijos (karboplatinis ir paklitakselis), šiuo metu pacientė remisijoje ir yra aktyviai stebima.

LITERATŪROS ŠALTINIŲ ATRANKOS STRATEGIJA

Publikacijų paieška atlikta naudojant PubMed, MEDLINE ir Cochrane duomenų bases. Naudoti raktažodžių „ovarian clear cell carcinoma“, „clear cell carcinoma of the ovary“ ir „clear cell ovarian carcinoma“ deriniai su „torsion“, „epidemiology“, „presentation“, „treatment“, „histology“, „staging“, „prognosis“, „endometriosis“, „endometrioma“ ir „adjuvant“. Pagal pavadinimus atrinktos 587 publikacijos, pagal santraukas atrinktos 354 publikacijos, 58 iš jų naudotos literatūros apžvalgai. Literatūros apžvalga atlikta laikotarpiu nuo 2022 m. vasario 4 dienos iki balandžio 30 dienos. Nagrinėtos paskutinių 5 metų publikacijos, išskyrus atvejus kai reikalinga informacija buvo prieinama tik senesniuose tyrimuose ar straipsniuose. Atrankos kriterijai publikacijų tinkamumui buvo: publikacijos parašytos anglų kalba, tyrimai atlikti su žmonėmis. Naudota bibliografijos tvarkymo programa „Zotero“.

APTARIMAS IR LITERATŪROS APŽVALGA

Epidemiologija

ŠLKK yra su endometrioze susijęs kiaušidžių vėžys (10). Išskiriami du kiaušidžių vėžio tipai, daugiausiai siejami su endometrioze: šviesių ląstelių karcinoma ir endometrioidinė karcinoma (11). ŠLKK yra ypatingas dėl paplitimo skirtingose etninėse grupėse. Šiame atvejuje aptariama baltaodė moteris, o ŠLKK paplitimas tarp baltųjų moterų, sergančių kiaušidžių vėžiu, yra apie 4%, tuo tarpu ŠLKK paplitimas tarp japonių gali siekti net 25-29% (10,12). Manoma, kad toks

didelis paplitimas tarp azijiečių moterų ir ypač japonių gali būti susijęs su didesniu endometrioze paplitimu tarp šios tautybės moterų (13). Šiuo metu nustatyta, kad bendroje moterų populiacijoje rizika susirgti kiaušidžių vėžiu yra 1,31%, o tarp moterų, sergančių endometrioze – 1,81% (14). Taip pat nustatyta, jog 0,5-1% visų endometriomų supiktybėja (15,16).

ŠLKK rizikos veiksniai yra tokie patys, kaip ir bendrieji vėžio ir kiaušidžių vėžio rizikos veiksniai: ankstyva menarchė, rūkymas, vėlyva menopauzė (>50 metų), hormoninių kontraceptikų nevartojimas, mažas nėštumų skaičius, nežindymas ir ovuliacijos stimuliacija (17). Literatūroje pabrėžiamas endometrioze ir ŠLKK ryšys. Manoma, kad endometrioze padidina ŠLKK riziką 1,2-1,8 kartus (11). Endometrioze aptinkama 25-58% ŠLKK atvejų (4). Be to, kitaip nei kiti kiaušidžių vėžio tipai, ŠLKK neturi stipraus ryšio su šeiminiu paveldėjimu, BRCA1 ir BRCA2 genų mutacijomis (18). Taip pat pastebėta, jog pacientės, sergančios ŠLKK, yra jaunesnės, nei pacientės, sergančios epitelinio kiaušidžių vėžiu (skaičiuojant amžiaus vidurkį): ŠLKK pacienčių amžiaus vidurkis svyruoja nuo 49,2 iki 55,7 metų, o didžiausias kiaušidžių vėžio sergamumas nustatytas 55-64 metų moterų amžiaus grupėje (18,19).

ŠLKK paprastai diagnozuojama I stadijoje (57-81% atvejų) ar II stadijoje (19-22% atvejų) (20). IB stadijos šviesių ląstelių kiaušidžių karcinoma, mokslinės literatūros duomenimis, pasitaiko rečiau, 2020 m. atliktoje analizėje stebėtos 2424 ligonės, sergančios šviesių ląstelių kiaušidžių karcinoma: 79,9% buvo <65 metų, azijiečių ir baltųjų proporcija buvo 19,4% ir 8,2%, 84,8% turėjo vienpusį šviesių ląstelių naviką, I ir II stadijos šviesių ląstelių navikai sudarė 68,7% visų šviesių ląstelių navikų, 58,5% nustatytas I stadijos ŠLKK, CA125 žymens padidėjimas kraujyje nustatytas 57,6% atvejų (21). Neišplitusio (I ir II stadijos) šviesių ląstelių kiaušidžių karcinomos 5 metų išgyvenamumo prognozė yra geresnė, nei tos pačios stadijos serozinio kiaušidžių vėžio, tačiau tai keičiasi kalbant apie III ir IV stadiją, tokioje situacijoje išgyvenamumas sergant ŠLKK yra žymiai mažesnis, nei sergant seroziniu kiaušidžių vėžiu. Manoma, kad taip yra dėl ŠLKK atsparumo chemoterapijai platinos preparatais (20,21).

Diagnostika

Klinikiniai ŠLKK simptomai yra nespecifiniai: svorio netekimas, ascitas, pilvo apimties didėjimas ar pilnumo jausmas, diskomfortas, skausmas pilve ar dubenyje, darinio jutimas palpuojant, šlapinimosi ir tuštinimosi sutrikimai (18). Visgi, dažniausiai pirmas ŠLKK įtarimas atsiranda dėl nustatyto pilvo ertmės ar mažojo dubens darinio palpuojant ar atliekant vaizdinius tyrimus (4). ŠLKK dažniausiai aptinkami vienoje pusėje ir yra gana dideli, paprastai siekia apie

10-15 cm (4,22). Svarbu paminėti ir tai, kad pirminė ŠLKK klinikinė išraiška gali būti paraneoplastinis sindromas, gana dažnai (21,9%) pasitaiko tromboembolinės komplikacijos (plaučių arterijos tromboembolija, galvos smegenų infarktas) ir širdies ritmo sutrikimai dėl hiperkalcemijos (40%) (18,23,24).

Klinikiniame atvejuje pacientė į skubios pagalbos – priėmimo skyrių atvyko dėl ūminio pilvo klinikinių simptomų. Kadangi kiaušidės apsisukimo simptomai yra nespecifiniai: ūmus pilvo skausmas, pykinimas ir vėmimas, o uždelstas pagalbos teikimas gali būti kiaušidės netekimo ir nevaisingumo priežastis, kiaušidės apsisukimas yra priskiriamas patologijai, kurios negalima praleisti (angl. „*can't miss diagnoses*“) (9). Kiaušidės apsisukimas jaunų moterų (iki 20 m.) populiacijoje nustatomas 2,7 % atvejų visų ūminių ginekologinių ligų tarpe (9). Visgi, patologijos paplitimas yra didesnis tarp moterų, kurioms rastas darinys kiaušidėje. Nustatyta, kad 80 proc. moterų, kurioms buvo diagnozuotas kiaušidės apsisukimas, rasta didesnė nei 5 cm cista kiaušidėje, tačiau kiaušidė gali apsisukti ir esant mažesniems dariniams (8). Taip pat pastebėta, kad gerybiniai navikai apsisuka dažniau nei piktybiniai navikai: moksliniais duomenimis, iš visų apsisukusių kiaušidžių darinių, mažiau nei 2% atvejų buvo piktybiniai kiaušidžių navikai, o iš visų dėl gerybinių navikų operuotų pacienčių, 15% atvejų buvo aptiktas kiaušidės apsisukimas (8). Ultragarsinis tyrimas turi didelę reikšmę kiaušidžių navikų diagnostikoje. Tarptautinė kiaušidžių navikų analizės (angl. IOTA) grupė prieš keletą metų pristatė ŠLKK ultragarsinių požymių klasifikaciją (22). IOTA grupės tyrimo metu nustatyta, jog ŠLKK dažniausiai yra vienpusis darinys su solidiniais komponentais, daugiausiai tai daugiakameriniai dariniai (tyrimo metu 34.9% buvo vienkameriniai, 41.4% daugiakameriniai, 23.7% solidiniai) su papildinėmis struktūromis, kurių dažniausiai būna bent trys (51.7%) (22). Dažniausiai navikai būna gerai vaskuliarizuoti (91.1%), o jų turinys žemo echogeniškumo (43.5%) (22). Pastebima, kad 77% atvejų navikus su tokiais ultragarsiniais požymiais tyrėjas priskyrė piktybiniams (4,22). Taip pat, pastebėta, jog ascitas nėra itin specifiškas ŠLKK požymis (22).

KT ir magnetinio rezonanso tyrimas (MRT) taip pat dažnai naudojami kiaušidžių vėžio diagnostikoje. Nustatyta keletas KT ir MRT požymių, kurie statistiškai reikšmingai skiriasi tarp ankstyvos ir pažengusios stadijos ŠLKK ir galėtų būti naudingi stadijuojant ligą prieš operaciją (25). Ankstyvos stadijos ŠLKK dariniai KT vaizduose turi didesnę tankį, o MRT vaizduose T1 režime cistos turinys paprastai yra hiperintensinis (25). Manoma, kad taip gali būti dėl intersticinio kraujavimo, susijusio su endometrioze ir sukeliančio su endometrioze susijusius simptomus, tai taip pat paaiškina kodėl ŠLKK, esant endometriozei, diagnozuojamas ankstyvesnėje stadijoje (4,18,25). Tyrėjai iškėlė hipotezę, jog hiperintensyvumo praradimas

navike MRT T1W režime galėtų reikšti padidėjusią naviko sekreciją dėl pažengusios stadijos, todėl ši požymį sieja su vėlyvąja ŠLKK stadija (25). Kitaip nei IOTA grupės tyrime, *Joo et al.* nustatė, jog ascito buvimas yra pažengusios ŠLKK stadijos prognostinis rodiklis ($p < 0,001$) (25). Taip pat nustatyta, jog vėlyvosios stadijos ŠLKK dažniau pasireiškia abipus ($p = 0,011$) (25).

Svarbu nepamiršti ir vėžio žymenų reikšmės diagnozuojant kiaušidžių vėžį. Daugiausiai vartojami HE4 (žmogaus prielipo baltymas 4) ir CA125 (angliavandenių antigenas 125) žymenys (26). CA125 yra mažiau jautrus, nes jo kiekis padidėja ne tik naviko vystymosi atveju, bet ir esant normaliam kiaušidžių epiteliui (26). Tyrimuose nustatyta, jog ŠLKK atveju 78,9–87% pacienčių turi padidėjusį CA125 kiekį kraujyje, tai siejama su endometrioze, tačiau skirtingų mokslinių tyrimų rezultatai šiuo klausimu išsiskiria (4). Dalis tyrėjų nepripažįsta CA125 reikšmės ŠLKK diagnostikoje dėl itin mažo jautrumo (18). HE4 daugiausiai aptinkamas naujagimių organizme, o suaugusiųjų organizme šis žymuo aptinkamas retai, todėl jis yra jautresnis nei CA125 (26). Naudojant abu šiuos žymenis kiaušidžių piktybinių navikų algoritmo (angl. Risk Of Ovarian Malignancy Algorithm, ROMA) įvertyje, nustatyta, jog jų diagnostinis jautrumas siekia 94%, o specifiškumas – 98% (26).

Ligos patologija ir mechanizmai

Tipinis ŠLKK turi aiškius histopatologinius ir imunohistocheminius požymius, leidžiančius jį diferencijuoti nuo kitų epitelinų kiaušidžių vėžių. Stebint naviko audinius pro mikroskopą histologinio tyrimo metu dažant hematoksilinu ir eozinu nustatomos ląstelės šviesia citoplazma, o alciano mėlynuoju dažytuose mėginiuose gali būti stebimi glikogeno intarpai šviesiose ląstelėse (27). Kartais ląstelių citoplazma gali būti ir švelniai eozinofiliška (4). Histologiniuose mėginiuose identifikuojami trys pagrindiniai ląstelių tipai: solidinis, papildinis ir tubulocistinis (4). Šie požymiai gali būti būdingi ir endometrioidinei karcinomai bei serozinei karcinomai su šviesiomis ląstelėmis. Norint diferencijuoti šiuos navikus, būtina atlikti imunohistocheminį dažymą.

Esant ŠLKK ir atliekant imunohistocheminį dažymą, tipiniu atveju aptinkama teigiama napsin A ir HNF1 β reakcija, neigiama Wilms tumor 1 (WT1) ir estrogenų receptorių (ER) reakcija (20). Nepaisant to, šie žymenys nėra specifiški vien ŠLKK ir yra nustatomi ne visais atvejais (4).

ŠLKK yra su endometrioze susijęs kiaušidžių vėžys, tačiau šiuo metu nėra nustatyta tikslaus kiaušidžių vėžio vystymosi iš endometriozės mechanizmo (12). Egzistuoja keletas teorijų: DNR pažaidos (sukeltos didelio geležies kiekio cistoje), ARID1A ir PIK3CA bei kitos genų mutacijos ir uždegiminės mikroaplinkos (15,16,28,29).

Šiuo metu endometrioze su atipiniais pakitimais yra laikoma ŠLKK rizikos veiksnium, kadangi atsiradusios ląstelių mutacijos aptinkamos ir ŠLKK (12,18). Šią teoriją patvirtina 2020 metais atlikta 79 klinikinių atvejų analizė, kuri parodė, jog 75 proc. visų diagnozuotų kiaušidžių endometriomų per penkis metus nuo diagnozės nustatymo transformavosi į kiaušidžių vėžį (30). Autoriai mano, kad tokia greitą transformaciją galėtų lemti diagnozės metu endometriomose jau esančios vėžinės ląstelės. Remiantis tuo, būtų galima teigti, jog šiuo metu priimti kiaušidžių vėžio vystymosi mechanizmai nėra tikslūs (30). Pagrindinės mutacijos, aptinkamos atipinės endometrioze atveju, yra PTEN, PIK3CA ir ARID1A (31).

Dėl žemo ŠLKK paplitimo tarp europiečių ir amerikiečių, trūksta duomenų apie genetinių mutacijų paplitimą tarp baltųjų (32–34). Visgi, ARID1A mutacija laikoma viena svarbiausių mutacijų su endometrioze susijusio vėžio vystymosi metu (33). Skaičiuojama, kad 46–70% visų ŠLKK atvejų aptinkama ARID1A mutacija, tačiau tik 18% atvejų būdingas visiškas geno funkcijos praradimas (33). Tai reiškia, jog ARID1A geno funkcijos praradimas yra susijęs ir su kitomis mutacijomis, aptinkamomis ŠLKK atvejais (33). PIK3CA geno mutacija taip pat aptinkama itin dažnai, 66,7% ŠLKK atvejų azijiečių populiacijose (34).

Nepaisant aukšto lygio įrodymų, jog ŠLKK vystosi iš endometrioze, literatūroje egzistuoja atvejų, kuomet nustatomas ŠLKK išsivystymas iš kitų vėžio tipų, pavyzdžiui, brandžios cistinės kiaušidžių teratomos (35).

Gydymo metodai

Pagal NCCN (angl. national comprehensive cancer network) rekomendacijas, standartinis ŠLKK gydymas yra optimali chirurginė citoredukcija ir adjuvantinė sisteminė chemoterapija (36). Rekomenduojama chemoterapija yra paklitakselis ir platinos preparatai su galimu papildomu bevalizumabo skyrimu vėlesnėse stadijose (FIGO II-IV). Nepaisant to, trūksta duomenų apie bevalizumabo naudą naudojant jį pirminėje chemoterapijos schemoje (37). Nors tik 11% – 27% ŠLK navikų yra jautrūs platinai, nesant veiksmingesnės alternatyvos, platinos preparatai priklauso pirmo eilės chemoterapiniam gydymui(37).

Ankstyvos stadijos šviesių ląstelių kiaušidžių karcinoma

Ankstyvos stadijos (Ia ir Ib FIGO stadijos) epitelinis kiaušidžių vėžys dažnai gydomas be adjuvantinės chemoterapijos dėl itin geros penkerių metų išgyvenamumo prognozės, kuri daugeliu atveju viršija 90 % (17). Nepaisant daugybės tyrimų, nurodančių, jog adjuvantinė terapija nepagerina bendro išgyvenamumo (BI) ir išgyvenamumo be progresijos (IBP), adjuvantinės chemoterapijos taikymas vis tiek yra svarstytinas, nes Ia ir b stadijos ŠLKK

prognozė yra itin gera (37). Šiuo metu pagrindinis blogos prognozės rizikos veiksnys kiaušidžių vėžio atveju yra vėlyvoji vėžio stadija. Tokiu atveju yra didesnė tikimybė, jog po operacinio gydymo pacientei įvyks kiaušidžių vėžio recidyvas. Dėl šios priežasties Ic (ir didesnės) FIGO stadijos navikams gydyti taikoma adjuvantinė chemoterapija (38). Tie patys gydymo principai galioja ir ŠLKK. *Morrison et al.* atliktoje metaanalizėje nustatyta, jog adjuvantinė chemoterapija nepagerina Ia ir Ib stadijos išiečių, tačiau prailgina penkerių metų išgyvenamumą, esant Ic stadijai (39).

Operacinis gydymas

Ankstyvosios stadijos ŠLKK gydymas yra kuo pilnesnis naviko masės pašalinimas (37). Literatūros duomenimis, limfadenektomija ankstyvos stadijos ŠLKK (FIGO pT1–IIb) yra netikslinga, nes išgyvenamumo rodikliai Ia-Ib stadijos ŠLKK buvo vienodi tarp pacienčių su ir be atliktos limfadenektomijos (40).

Chemoterapija

Chirurginis naviko pašalinimas ir adjuvantinė chemoterapija platinos preparatais yra ŠLKK gydymo standartas jau nuo 1980-ųjų metų (12). Standartinis, šiuo metu dažniausiai taikomas, citotoksinis epitelinio kiaušidžių vėžio gydymas yra karboplatina ir paklitakselis. Nepaisant to, kad dažnai ŠLKK yra atsparus platinos preparatams (12,21). Nors 2020 m. atlikta metaanalizė parodė, jog adjuvantinė chemoterapija IA ir IB stadijos šviesių ląstelių kiaušidžių vėžiui yra netikslinga, nes nekeičia 5 metų išgyvenamumo, todėl gali būti netaikoma tai atvejais, kai nustatyta IA arba IB stadija (41). Ta pati metaanalizė nustatė, jog IC stadijos atveju pacienčių 5 metų išgyvenamumas nežymiai pagerėjo taikant adjuvantinę chemoterapiją, tačiau trūksta duomenų, ar adjuvantinės chemoterapijos taikymas būtų naudingas visais atvejais, kadangi skirtingų tyrimų duomenys yra prieštaringi (41).

Vėlyvos stadijos šviesių ląstelių kiaušidžių karcinoma

Operacinis gydymas

Nors 2017 m. *LION* tyrime nustatyta, jog mikrometastazės buvo aptiktos 56% atvejų po retroperitoninių limfmazgių pašalinimo, limfadenektomijos taikymas FIGO IIB-IV stadijos kiaušidžių vėžiui nepagerino BI – jis buvo 69 mėnesiai grupėje, kurioje nebuvo atlikta limfadenektomija ir 66 mėnesiai limfadenektomijos grupėje (42). Be to, papildomas chirurginis stadijavimas po atliktos radiklios naviko rezekcijos esant nepakitusiems limfmazgiams, siejamas su didesne pooperacinių komplikacijų tikimybe: pailgėja operacijos trukmė, didėja netekto kraujo

kiekis ir hemotransfuzijos tikimybė (42). Taip pat ir mirtingumo dažnis, lyginant kontrolinę ir limfadenektomijos grupes 60 dienų po operacijos, buvo atitinkamai 0,9 ir 3,1% ($p=0,049$) (42).

Chemoterapija

Trečios fazės perspektyvusis tyrimas *JCOG0602* nustatė, jog neoadjuvantinė terapija nėra blogesnis gydymo pasirinkimo metodas nei pirminė naviko šalinimo operacija (43). *JCOG0602* tyrimo metu nustatyta, jog neoadjuvantinės chemoterapijos taikymas galimai prailgina IBP laiką. Šiame tyrime moterų, kurioms buvo taikytas tik standartinis gydymas, ir moterų, kurioms papildomai taikyta neoadjuvantinė chemoterapija, IBP atitinkamai buvo 15,1 ir 16,4 mėnesiai (43). Taigi, *JCOG0602* tyrimas nustatė, jog neoadjuvantinės terapijos taikymas buvo kliniškai reikšmingas tirtoje pacientų grupėje (43). Nepaisant to, *EORTC55971* ir *CHORUS* tyrimai, nustatė, jog neoadjuvantinės chemoterapijos taikymas yra ne prastesnė vėlyvosios stadijos ŠLKK (FIGO III-IV) gydymo strategija, tačiau šie rezultatai turi būti vertinami kritiškai, nes ŠLKK atvejų dažnis šiuose tyrimuose buvo labai nedidelis, dėl ko rezultatai negali būti rutiniškai pritaikomi klinikinėje praktikoje (44,45). Be to, tyrimuose taikyta neoadjuvantinė chemoterapija buvo platinos preparatų chemoterapija, todėl atsižvelgiant į tai, kad vėlesnės stadijos ŠLKK dažniau atsparus šiai chemoterapijai, o ŠLKK atvejų, įtrauktų į tyrimus yra nedaug (nuo 1,5% iki 6,0% visų atvejų tyrime), šių perspektyviųjų tyrimų rezultatus derėtų vertinti atsargiai (12,37).

Šviesių ląstelių kiaušidžių karcinomos recidyvas

Šiuo metu trūksta duomenų apie ŠLKK recidyvo gydymą, o egzistuojantys moksliniai tyrimai apima labai nedidelį skaičių ŠLKK atvejų, todėl aptariamai principai taikytini bendrai epiteliniam kiaušidžių vėžiui. ŠLKK atveju dažnai pasitaiko atsparumo platinai išsivystymas ir vėžio recidyvai (46). *DESKTOP III* tyrimas nagrinėjo platinai jautraus epitelinio kiaušidžių vėžio gydymo galimybes ir nustatė, jog citoredukcinė chirurgija ir chemoterapija prailgina IBP, palyginus su grupe, kurioje buvo taikyta tik chemoterapija (37). Visgi, kitas tyrimas nenustatė statistiškai reikšmingo BI skirtumo tarp pacienčių su diagnozuotu ŠLKK recidyvu, kurios buvo gydytos chirurginiu būdu su chemoterapija ir gydytų tik chemoterapija (47).

Prognozė

Naujausiais mokslinės literatūros duomenimis, vėžio stadija yra svarbiausias prognostinis kiaušidžių vėžio veiksnys (4). Daugiausiai duomenų šiuo metu yra apie IA ir IC stadijos vėžio prognozę, 5 metų išgyvenamumas yra atitinkamai 84% – 100% ir 86% – 89% (20). Pažengusi vėžio stadija tiesiogiai koreliuoja su blogesniu išgyvenamumu ir ankstyvu ligos recidyvu (48). *Said et al.* tyrime nustatyta, jog ankstyvo recidyvo pacienčių grupėje dažniausia vėžio stadija

buvo FIGO IV (48). Be to, ankstyvą recidyvą patyrusių pacienčių BI buvo tik 11 mėnesių (48). Tuo tarpu Zhu et al. nustatė, jog pacientėms su ankstyvos stadijos (I ir II FIGO stadija) ŠLKK trijų metų IBP – dažnis buvo 78,95%, o bendro 3 metų BI dažnis buvo 89,47% (18). Tuo tarpu pažengusios ŠLKK stadijos trijų metų IBP buvo 22,22%, o BI 44,44% (18). 2021 m. atliktoje 5 tyrimų apžvalgoje, nustatyta, jog IA/IB stadijos ŠLKK IBP svyravo ties 87,3–88%, o BI buvo 98,3%, tuo tarpu IV stadijos ŠLKK IBP ir BI atitinkamai buvo 12,1 – 33,3% ir 33,3 – 45,5% (4). Tyrime taip pat pabrėžiama, jog naviko kapsulės vientisumo pažeidimas (jatrogeninis ir savaiminis) ar kapsulės paviršiaus įtraukimas į vėžinį procesą (FIGO IC stadija) buvo nepriklausomas prognostinis veiksnys susijęs su blogesne ligos eiga. Tokių pacienčių penkių metų IBP buvo tik 48%, palyginus su IA/IB stadija (IBP 84%) (4).

Kitas itin svarbus prognostinis veiksnys yra radikalus naviko pašalinimas (37). Nustatyta, jog mikrometastazių buvimas ar neradikalus naviko pašalinimas yra svarbus recidyvo rizikos veiksnys ir stipriai sutrumpina BI ir IBP (37,49).

Zhu et al. 2010-2020 m. atliko retrospektyvų tyrimą, kuriame tirtos ŠLKK klinikinės savybės ir prognozė. Tyrime nustatyta, jog vidutinis pacienčių amžius buvo $49,21 \pm 9,91$ metai; tik 19,77% pacienčių turėjo normalų CA125 kiekį kraujyje (21). Taip pat nustatyta, jog pacientės, kurios patiria ankstyvą ŠLKK recidyvą, yra statistiškai reikšmingai jaunesnės (22). Svarbu paminėti, jog padidėjęs CA125 kiekis diagnozės nustatymo metu nėra prognostinis veiksnys, tačiau CA125 sumažėjimas iki normos prieš pradedant chemoterapiją, yra galimai teigiamas prognostinis veiksnys (4).

Nepaisant endometriozės sąsajų su kiaušidžių vėžiu, yra duomenų, jog endometriozės nustatymas ŠLKK diagnozės metu yra geros prognozės veiksnys (50). Šį radinį paaiškina tai, kad ŠLKK dažnai progresuoja be simptomų, o endometriozės simptomai padeda nustatyti ankstyvą ligos diagnozę (4,18).

Tromboembolinės komplikacijos ŠLKK atvejais pasitaiko dažniau, nei kitų epitelinio kiaušidžių vėžio subtipų atveju, o tromboembolija siejama su blogesniu išgyvenamumu sergant epiteliniu kiaušidžių vėžiu (23,51). Tamura et al. nustatė, jog padidėjęs D-dimerų kiekis kraujyje yra nepriklausomas išgyvenamumo prognostinis veiksnys sergant ŠLKK – pacienčių su padidėjusiu D-dimerų kiekiu BI ir IBP buvo trumpesnis, pacientėms dažniau nustatoma vėlyvoji vėžio stadija (FIGO III-IV) (51).

Mokslininkai be D-dimerų taip pat tyrinėja ir fibrinogeno, kuris atspindi kraujo koaguliacijos funkciją ir ypač padidėja esant stipriam uždegiminiam atsakui, sąsaja su ŠLKK prognoze, (52).

Viename iš tyrimų, nustatyta, jog fibrinogeno ir albumino santykis (*FAS*, *angl. FAR*) didesnis nei 12% yra susijęs su naviko atsparumu platinai ir žymiai trumpesniu IBP ir BI (52). Tarp pacienčių su *FAS* <12% IBP buvo 76 mėnesiai, o tarp pacienčių su *FAS* >12% – 17 mėnesių (52).

Nors dalies tyrimų rezultatai (18) teigia, jog ascito buvimas diagnozės nustatymo metu sietinas su blogesniu BI, visgi, kitų tyrimų duomenys rodo kad ascito buvimas diagnozės metu nėra reikšmingas prognostinis rodiklis, numatant ankstyvojo ar vėlyvojo vėžio recidyvo riziką (48).

Biožymenų prognostinė vertė šiuo metu yra gan nedidelė, trūkstant didelės apimties tyrimų (53). Šiuo metu žinoma, jog *ARID1A* mutacija yra dažniausias molekulinis ŠLKK pokytis (54). Visgi, *ARID1A/PIK3CA* daugiau būdingos azijiečių populiacijoms, kitais blogos prognozės veiksniais laikomi *p53*, *CDKN2A*, *IGF2BP3* biožymenys (53,55). Aptariamame atvejuje nebuvo nustatytos *ARID1A*, *PIK3CA*, *WT1*, *HNf-1B*, *SALL4*, *OCT4* genų mutacijos, tačiau nustatyta vidutinė *p16* raiška, kuri, remiantis naujausiais duomenimis, siejama su trumpesniu išgyvenimu sergant su endometrioze susijusiu kiaušidžių vėžiu (56).

Šiuo metu žinoma, kad pacienčių, kurioms nustatomas ŠLKK recidyvas, BI yra 22,5% dėl itin didelio ŠLKK recidyvų chemorezistentiškumo (57). 2021 m. Kanados tyrėjai atliko 1995-2017 m. retrospektyvinį kohortinį tyrimą ir nagrinėjo, kokia tikimybė, jog ŠLKK pacientėms išsivystys kita piktybinė liga. Buvo nustatyta, jog iš 290 pacienčių, sirgusių ŠLKK, 54 (25,8%) susirgo kitos srities pirminiu vėžiu, daugiausiai – krūties vėžiu (13/54) (58).

IŠVADOS

Kiaušidžių vėžys yra antra pagal dažnį ginekologinė mirties priežastis vakarų pasaulyje. Šviesių ląstelių kiaušidžių karcinoma yra reta epitelinio kiaušidžių vėžio forma, sudaranti apie 5-10 proc. visų epitelinio kiaušidžių vėžio atvejų. Šviesių ląstelių kiaušidžių karcinoma yra susijusi su endometrioze, todėl azijiečių populiacijoje jos dažnis yra didesnis dėl didesnio endometriozės paplitimo tarp šios etninės grupės. Dėl šviesių ląstelių kiaušidžių karcinomos retumo, didžiausias iššūkis yra savalaikė ligos diagnostika. Ankstyvosios stadijos šviesių ląstelių kiaušidžių karcinomos prognozė yra geresnė, tačiau vėlyvosios stadijos navikai dažnai būna atsparūs platinos preparatų chemoterapijai, kuri šiuo metu laikoma pagrindiniu gydymo standartu nepaisant citoredukcinės chirurgijos. Šiuo metu apie ligos prognozę daugiausiai galima spręsti iš vėžio stadijos, tačiau naujausi moksliniai tyrimai atskleidė, jog tokie žymenys, kaip *CA125*, fibrinogeno-albumino santykis ir *D-dimerai* gali padėti prognozuoti ligos eigą. Geros prognozės

veiksniai yra ankstyvoji šviesių ląstelių kiaušidžių karcinomos stadija ir endometriozės nustatymas kiaušidėse diagnozės metu.

LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Reid BM, Permut JB, Sellers TA. Epidemiology of ovarian cancer: a review. *Cancer Biol Med.* 2017 m. vasario;14(1):9–32.
2. American Cancer Society. *Cancer Facts & Figures 2022.* Atlanta, Ga: American Cancer Society; 2022. Adresas: <https://www.cancer.org/cancer/ovarian-cancer/about/key-statistics.html>
3. OECD, European Union. *Health at a Glance: Europe 2020: State of Health in the EU Cycle OECD; 2020 (Health at a Glance: Europe).* Adresas: https://www.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/health-at-a-glance-europe-2020_82129230-en
4. Gadducci A, Multinu F, Cosio S, Carinelli S, Ghioni M, Aletti GD. Clear cell carcinoma of the ovary: Epidemiology, pathological and biological features, treatment options and clinical outcomes. *Gynecol Oncol.* 2021 m. rugsėjo;162(3):741–50.
5. Bužinskienė D, Rudaitis V, Misevičiūtė K. Acute Presentation of Large Size Clear Cell Ovarian Carcinoma as Double Torsed Ovarian Tumor. *Medicina.* 2022 m. sausio;58(1):89.
6. Prat J, D'Angelo E, Espinosa I. Ovarian carcinomas: at least five different diseases with distinct histological features and molecular genetics. *Human Pathology.* 2018 m. spalio 1 d.;80:11–27.
7. Dasgupta R, Renaud E, Goldin AB, Baird R, Cameron DB, Arnold MA, ir kt. Ovarian torsion in pediatric and adolescent patients: A systematic review. *Journal of Pediatric Surgery.* 2018 m. liepos 1 d.;53(7):1387–91.
8. Huang C, Hong MK, Ding DC. A review of ovary torsion. *Tzu Chi Med J.* 2017 m.;29(3):143–7.
9. Murali N, El Hayek SM. Abdominal Pain Mimics. *Emerg Med Clin North Am.* 2021 m. lapkričio;39(4):839–50.
10. Sun Y, Liu G. Endometriosis-associated Ovarian Clear Cell Carcinoma: A Special Entity? *J Cancer.* 2021 m. rugsėjo 23 d.;12(22):6773–86.

11. Kim HS, Kim TH, Chung HH, Song YS. Risk and prognosis of ovarian cancer in women with endometriosis: a meta-analysis. *Br J Cancer*. 2014 m. balandžio 2 d.;110(7):1878–90.
12. Takahashi K, Takenaka M, Kawabata A, Yanaihara N, Okamoto A. Rethinking of treatment strategies and clinical management in ovarian clear cell carcinoma. *Int J Clin Oncol*. 2020 m. kovo 1 d.;25(3):425–31.
13. Yamamoto A, Johnstone EB, Bloom MS, Huddleston HG, Fujimoto VY. A higher prevalence of endometriosis among Asian women does not contribute to poorer IVF outcomes. *J Assist Reprod Genet*. 2017 m. birželio;34(6):765–74.
14. Kvaskoff M, Horne AW, Missmer SA. Informing women with endometriosis about ovarian cancer risk. *The Lancet*. 2017 m. gruodžio 2 d.;390(10111):2433–4.
15. Kobayashi H, Sumimoto K, Moniwa N, Imai M, Takakura K, Kuromaki T, ir kt. Risk of developing ovarian cancer among women with ovarian endometrioma: a cohort study in Shizuoka, Japan. *Int J Gynecol Cancer*. 2007 m. vasario;17(1):37–43.
16. Brinton LA, Sakoda LC, Frederiksen K, Sherman ME, Graubard BI, Olsen JH, ir kt. Relationships of Uterine and Ovarian Tumors to Pre-Existing Chronic Conditions. *Gynecol Oncol*. 2007 m. gruodžio;107(3):487–94.
17. Doubeni CA, Doubeni AR, Myers AE. Diagnosis and Management of Ovarian Cancer. *AFP*. 2016 m. birželio 1 d.;93(11):937–44.
18. Zhu C, Zhu J, Qian L, Liu H, Shen Z, Wu D, ir kt. Clinical characteristics and prognosis of ovarian clear cell carcinoma: a 10-year retrospective study. *BMC Cancer*. 2021 m. kovo 25 d.;21:322.
19. Ovarian Cancer Statistics | Ovarian Cancer Research Alliance [Prieiga per internetą]. OCRA. [žiūrėta 2022 m. balandžio 8 d.]. Adresas: <https://ocrahope.org/patients/about-ovarian-cancer/statistics/>
20. Iida Y, Okamoto A, Hollis RL, Gourley C, Herrington CS. Clear cell carcinoma of the ovary: a clinical and molecular perspective. *International Journal of Gynecologic Cancer* [Prieiga per internetą]. 2021 m. balandžio 1 d. [žiūrėta 2022 m. kovo 16 d.];31(4). Adresas: <https://ijgc.bmj.com/content/31/4/605>

21. Liu H, Xu Y, Ji J, Dong R, Qiu H, Dai X. Prognosis of ovarian clear cell cancer compared with other epithelial cancer types: A population-based analysis. *Oncol Lett.* 2020 m. kovo;19(3):1947–57.
22. Pozzati F, Moro F, Pasciuto T, Gallo C, Ciccarone F, Franchi D, ir kt. Imaging in gynecological disease (14): clinical and ultrasound characteristics of ovarian clear cell carcinoma. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology.* 2018 m.;52(6):792–800.
23. Man YN, Wang YN, Hao J, Liu X, Liu C, Zhu C, ir kt. Pretreatment plasma D-dimer, fibrinogen, and platelet levels significantly impact prognosis in patients with epithelial ovarian cancer independently of venous thromboembolism. *Int J Gynecol Cancer.* 2015 m. sausio;25(1):24–32.
24. Lim D, Oliva E. Gynecological neoplasms associated with paraneoplastic hypercalcemia. *Seminars in Diagnostic Pathology.* 2019 m. liepos 1 d.;36(4):246–59.
25. Joo HL, Shin YR, Rha SE, Park CS, Shim DJ, Kim K. Preoperative discrimination of tumour stage in clear cell carcinoma of the ovary using computed tomography and magnetic resonance imaging. *Eur J Radiol.* 2018 m. gruodžio;109:19–26.
26. Wang H, Liu P, Xu H, Dai H. Early diagnosis of ovarian cancer: serum HE4, CA125 and ROMA model. *Am J Transl Res.* 2021 m. gruodžio 15 d.;13(12):14141–8.
27. Fadare O, Parkash V. Pathology of Endometrioid and Clear Cell Carcinoma of the Ovary. *Surgical Pathology Clinics.* 2019 m. birželio 1 d.;12(2):529–64.
28. Oda K, Hamanishi J, Matsuo K, Hasegawa K. Genomics to immunotherapy of ovarian clear cell carcinoma: Unique opportunities for management. *Gynecol Oncol.* 2018 m. lapkričio;151(2):381–9.
29. Vercellini P, Viganò P, Somigliana E, Fedele L. Endometriosis: pathogenesis and treatment. *Nat Rev Endocrinol.* 2014 m. gegužės;10(5):261–75.
30. Murakami K, Kotani Y, Shiro R, Takaya H, Nakai H, Matsumura N. Endometriosis-associated ovarian cancer occurs early during follow-up of endometrial cysts. *Int J Clin Oncol.* 2020 m. sausio;25(1):51–8.

31. Suda K, Nakaoka H, Yoshihara K, Ishiguro T, Tamura R, Mori Y, ir kt. Clonal Expansion and Diversification of Cancer-Associated Mutations in Endometriosis and Normal Endometrium. *Cell Reports*. 2018 m. rugpjūčio 14 d.;24(7):1777–89.
32. Shibuya Y, Tokunaga H, Saito S, Shimokawa K, Katsuoka F, Bin L, ir kt. Identification of somatic genetic alterations in ovarian clear cell carcinoma with next generation sequencing. *Genes, Chromosomes and Cancer*. 2018 m.;57(2):51–60.
33. Yachida N, Yoshihara K, Suda K, Nakaoka H, Ueda H, Sugino K, ir kt. ARID1A protein expression is retained in ovarian endometriosis with ARID1A loss-of-function mutations: implication for the two-hit hypothesis. *Sci Rep*. 2020 m. rugpjūčio 31 d.;10(1):14260.
34. Su YF, Tsai EM, Chen CC, Wu CC, Er TK. Targeted sequencing of a specific gene panel detects a high frequency of ARID1A and PIK3CA mutations in ovarian clear cell carcinoma. *Clin Chim Acta*. 2019 m. liepos;494:1–7.
35. Maeda K, Terai Y, Terada S, Maruoka H, Kogata Y, Ashihara K, ir kt. A case of ovarian clear cell carcinoma arising from ovarian mature cystic teratoma. *J Ovarian Res*. 2018 m. rugpjūčio 30 d.
36. Armstrong DK, Alvarez RD, Bakkum-Gamez JN, Barroilhet L, Behbakht K, Berchuck A, ir kt. Ovarian Cancer, Version 2.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2021 m. vasario 2 d.;19(2):191–226.
37. Zhu C, Xu Z, Zhang T, Qian L, Xiao W, Wei H, ir kt. Updates of Pathogenesis, Diagnostic and Therapeutic Perspectives for Ovarian Clear Cell Carcinoma. *J Cancer*. 2021 m. vasario 22 d.;12(8):2295–316.
38. Bhoola S, Hoskins WJ. Diagnosis and Management of Epithelial Ovarian Cancer. *Obstetrics & Gynecology*. 2006 m. birželio;107(6):1399–410.
39. Morrison J, Haldar K, Kehoe S, Lawrie TA. Chemotherapy versus surgery for initial treatment in advanced ovarian epithelial cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012 m. Adresas:
<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD005343.pub3/abstract>

40. Suzuki S, Kajiyama H, Shibata K, Ino K, Nawa A, Sakakibara K, ir kt. Is there any association between retroperitoneal lymphadenectomy and survival benefit in ovarian clear cell carcinoma patients? *Annals of Oncology*. 2008 m. liepos 1 d.;19(7):1284–7.
41. Bogani G, Ditto A, Lopez S, Bertolina F, Murgia F, Pinelli C, ir kt. Adjuvant chemotherapy vs. observation in stage I clear cell ovarian carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol*. 2020 m. balandžio;157(1):293–8.
42. Harter P, Sehouli J, Lorusso D, Reuss A, Vergote I, Marth C, ir kt. LION: Lymphadenectomy in ovarian neoplasms—A prospective randomized AGO study group led gynecologic cancer intergroup trial. *JCO*. 2017 m. gegužės 20 d.;35(15_suppl):5500–5500.
43. Onda T, Satoh T, Saito T, Kasamatsu T, Nakanishi T, Takehara K, ir kt. Comparison of survival between upfront primary debulking surgery versus neoadjuvant chemotherapy for stage III/IV ovarian, tubal and peritoneal cancers in phase III randomized trial: JCOG0602. *JCO*. 2018 m. gegužės 20 d.;36(15_suppl):5500–5500.
44. Vergote I, Coens C, Nankivell M, Kristensen GB, Parmar MKB, Ehlen T, ir kt. Neoadjuvant chemotherapy versus debulking surgery in advanced tubo-ovarian cancers: pooled analysis of individual patient data from the EORTC 55971 and CHORUS trials. *The Lancet Oncology*. 2018 m. gruodžio 1 d.;19(12):1680–7.
45. NCT05200260. Surgery Combined With Maintenance Targeted Therapy in the Treatment of Advanced Ovarian Cancer. <https://clinicaltrials.gov/show/NCT05200260> 2022 m. vasario 28 d.
46. Arians N, Kieser M, Benner L, Rochet N, Katayama S, Sterzing F, ir kt. Adjuvant Intensity Modulated Whole-Abdominal Radiation Therapy for High-Risk Patients With Ovarian Cancer (International Federation of Gynecology and Obstetrics Stage III): First Results of a Prospective Phase 2 Study. *International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics*. 2017 m. lapkričio 15 d.;99(4):912–20.
47. Kajiyama H, Suzuki S, Yoshikawa N, Kawai M, Shibata K, Nagasaka T, ir kt. Oncologic outcomes after secondary surgery in recurrent clear-cell carcinoma of the ovary. *Int J Gynecol Cancer*. 2019 m. birželio;29(5):910–5.

48. Said SA, Bretveld RW, Koffijberg H, Sonke GS, Kruitwagen RFP, de Hullu JA, ir kt. Clinicopathologic predictors of early relapse in advanced epithelial ovarian cancer: development of prediction models using nationwide data. *Cancer Epidemiology*. 2021 m. gruodžio 1 d.;75:102008.
49. Kajiyama H, Suzuki S, Yoshihara M, Nishino K, Yoshikawa N, Utsumi F, ir kt. The possible existence of occult metastasis in patients with ovarian clear-cell carcinoma who underwent complete resection without any residual tumours. *Oncotarget*. 2018 m. sausio 4 d.;9(5):6298–307.
50. Lee HY, Hong JH, Byun JH, Kim HJ, Baek SK, Kim JY, ir kt. Clinical Characteristics of Clear Cell Ovarian Cancer: A Retrospective Multicenter Experience of 308 Patients in South Korea. *Cancer Res Treat*. 2019 m. liepos 12 d.;52(1):277–83.
51. Tamura R, Yoshihara K, Matsuo K, Yachida N, Miyoshi A, Takahashi K, ir kt. Proposing a molecular classification associated with hypercoagulation in ovarian clear cell carcinoma. *Gynecologic Oncology*. 2021 m. lapkričio 1 d.;163(2):327–33.
52. Chen W, Shan B, Zhou S, Yang H, Ye S. Fibrinogen/albumin ratio as a promising predictor of platinum response and survival in ovarian clear cell carcinoma. *BMC Cancer*. 2022 m. sausio 21 d.
53. Köbel M, Kang EY. The Evolution of Ovarian Carcinoma Subclassification. *Cancers (Basel)*. 2022 m. sausio 14 d.;14(2):416.
54. Heinze K, Nazeran TM, Lee S, Krämer P, Cairns ES, Chiu DS, ir kt. Validated biomarker assays confirm that ARID1A loss is confounded with MMR deficiency, CD8+ TIL infiltration, and provides no independent prognostic value in endometriosis-associated ovarian carcinomas. *The Journal of Pathology*. 2022 m.;256(4):388–401.
55. Cunningham JM, Winham SJ, Wang C, Weigl B, Fu Z, Armasu SM, ir kt. DNA Methylation Profiles of Ovarian Clear Cell Carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2022 m. sausio;31(1):132–41.
56. Rambau PF, Vierkant RA, Intermaggio MP, Kelemen LE, Goodman MT, Herpel E, ir kt. Association of p16 expression with prognosis varies across ovarian carcinoma histotypes: an

Ovarian Tumor Tissue Analysis consortium study. *The Journal of Pathology: Clinical Research*. 2018 m.;4(4):250–61.

57. Huang HJ, Yang LY, Tung HJ, Ku FC, Wu RC, Tang YH, ir kt. Management and clinical outcomes of patients with recurrent/progressive ovarian clear cell carcinoma. *Journal of the Formosan Medical Association*. 2020 m. balandžio 1 d.;119(4):793–804.
58. Nguyen JMV, Vicus D, Nofech-Mozes S, Gien LT, Bernardini MQ, Rouzbahman M, ir kt. Risk of second malignancy in patients with ovarian clear cell carcinoma. *International Journal of Gynecologic Cancer* 2021 m. balandžio 1 d.

PRIEDAI



ORIGINALAS NEBUS STUNČIAMAS

VIEŠOJI ĮSTAIGA
VILNIAUS UNIVERSITETO LIGONINĖ
SANTAROS KLINIKOS

Vilniaus universitetui Medicinos fakulteto
Dekalui prof. A. Utkui
mf@mf.vu.lt

2020-11-30 Nr. SR-5635
I 2020-11-12 Nr. GR-8269

karolina.miseviciute@mf.stud.vu.lt

DĖL MOKSLINIO TYRIMO

VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikos sutinka, kad Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto V kurso studentė **Karolina Misevičiūtė** rengdama mokslinį darbą „Didelių matmenų apsisukęs kiaušidės navikas ir parazitinės miomos: klinikinis atvejis ir mokslinės literatūros apžvalga“ būtų naudojami nuasmeninti prašyme pateikti paciento duomenys. Už studentui teikiamų duomenų apimtį ir konfidencialumo užtikrinimą atsakinga darbo vadovė D. Bužinskienė.

Konfidencialios informacijos naudojimas turi būti užtikrintas.

Direktorė inovacijoms


Direktorė inovacijoms
prof. Augustina Jankauskienė

Augustina Jankauskienė

G. Burneikaitė greta.burneikaite@santa.lt

