

VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS

Baigiamasis darbas

Piktybinis kiaušintakio navikas: klinikinis atvejis ir literatūros apžvalga
Malignant Neoplasm of Fallopian Tube: a Case Report and Literature Review

Eglė Musteikytė VI kursas, 10 gr.

Klinikinės medicinos instituto Akušerijos ir ginekologijos klinika

Darbo vadovas

Doc. dr. Daiva Bartkevičienė

(pedagoginis vardas, mokslo laipsnis, vardas, pavardė)

Katedros arba Klinikos vadovas

Prof. dr. Diana Ramašauskaitė

(pedagoginis vardas, mokslo laipsnis, vardas, pavardė)

2022-05-16

egle.musteikyte@mf.stud.vu.lt

SANTRAUKA

Piktybinis kiaušintakio navikas - onkologinė liga, ypatinga tuo, jog jos diagnostiką apsunkina ne tik specifinių požymių stoka, bet ir tai, kad ji laikoma reta ir dėl to dažnai yra neįtraukiama į diferencinę diagnostiką. Darbe aprašomas klinikinis kiaušintakio naviko atvejis bei apžvelgiama mokslinė literatūra ligos tema, pagrindinį dėmesį skiriant priešoperacinės diagnostikos galimybėms. 79 metų pacientė buvo tiriama dėl dviejų mėnesių trukmės maudimo pilvo apačioje. Padidėjusios kiaušidžių vėžio žymenų koncentracijos leido įtarti onkologinę ligą, šį įtarimą sustiprino kompiuterinės tomografijos vaizdai bei operaciniai radiniai. Nors ir priešoperacinio, ir operacinio ištyrimo metu įtarta pirminė kiaušidės patologija, histologinio tyrimo rezultatai patvirtino aukšto piktybiškumo serozinės kiaušintakių karcinomos diagnozę. Šis atvejis ir jame stebimas neatitikimas tarp priešoperacinės ir histologinės diagnozių išryškina kiaušintakio naviko diagnostikos problemą. Literatūroje aprašomas itin nedidelis teisingai prieš intervenciją diagnozuojamos ligos dažnis. Šiuo metu manoma, jog didelė dalis iki šiol kaip pirminiai kiaušidžių ir pilvaplėvės navikai klasifikuotų darinių galimai kilę iš kiaušintakių. Nors ligos klinika varijuoja, dažniausiai ji pasireiškia pilvo skausmu ir pakitusiomis makšties išskyromis, šie simptomai gali būti stebimi ir specifinių ligai sindromų - Latzko triados ir *hydrops tubae profluens* - sudėtyje. Svarbų vaidmenį ir diagnozuojant ligą, ir vertinant jos eigą užima laboratoriniai vėžio žymenų bei radiologiniai tyrimai. Nustatyti navikui būdingi specifiniai vaizdiniai požymiai: "dešrelės" formos darinys, hidrosalpinksas ir intrauterinis skystis, kurių atpažinimas svarbus siekiant tiksliai diagnozuoti susirgimą. Pagrindinis gydymo metodas - operacinis, o esant išplitusiam navikui indikuotina ir adjuvantinė chemoterapija platinos pagrindo preparatais.

Raktažodžiai: piktybinis kiaušintakio navikas, pirminė kiaušintakio karcinoma.

SUMMARY

Malignant neoplasm of the fallopian tube is an oncological disease, diagnostics of which is complicated not only because it lacks specific features but also because it is considered rare and therefore, often is not included in the differential diagnosis. This thesis reports a clinical case of a neoplasm of the fallopian tube and reviews literature on the topic, focusing mainly on the possibilities of preoperative diagnostics. A 79-year-old patient was examined because of dull pain in her lower abdomen, which lasted for two months. Elevated concentrations of cancer markers raised the suspicion of an oncological process, which was then reinforced by the computed tomography and surgery findings. Whilst primary ovarian pathology was suspected throughout the preoperative and operative examination, histological results confirmed the diagnosis of serous high-grade fallopian tube carcinoma. This case and inconsistency between preoperative and histological diagnosis highlight the problem of fallopian tube cancer diagnostics. Only a small rate of correct pre-interventional diagnosis is reported in the literature. Currently, it is presumed that a large number of tumors, classified as primary ovarian or peritoneal neoplasms, could have originated from the fallopian tube. Although the clinical picture of the disease varies, it usually manifests as abdominal pain or vaginal discharge. These symptoms can also be identified in syndromes, specific to the disease - Latzko's triad and *hydrops tubae profluens*. Cancer markers and radiological examination also play an important role in both the diagnostics and the assessment of the disease course. It is important to recognize specific imaging features of fallopian tube cancer: sausage-shaped mass, hydrosalpinx and intrauterine fluid accumulation, as it can lead to an accurate diagnosis. The main method of treatment is surgery. Adjuvant platinum-based chemotherapy is indicated in cases of advanced disease.

Keywords: malignant neoplasm of the fallopian tube, primary fallopian tube carcinoma.

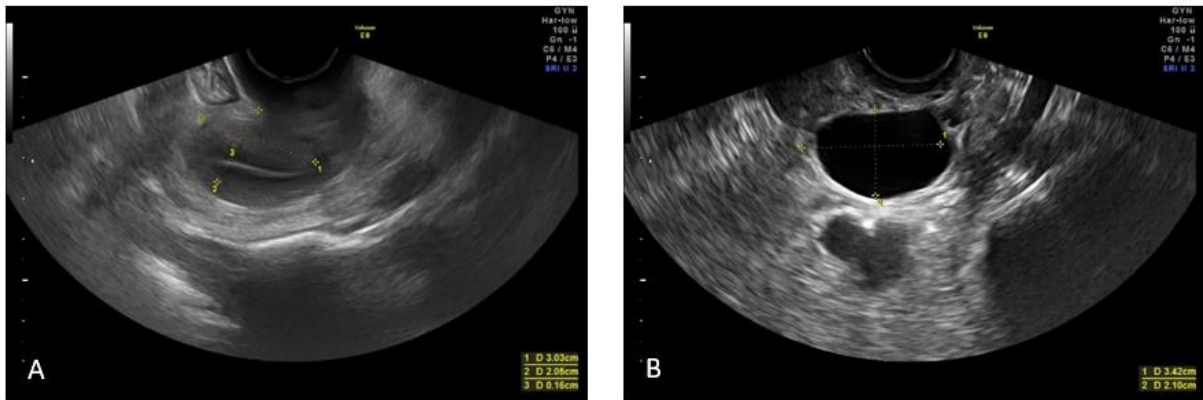
IVADAS

Pirminis kiaušintakių navikas - retai klinikinėje praktikoje dokumentuojama piktybinė ginekologinė liga. Vis dėlto, nors literatūroje dažniausiai aprašomas nedidelis 0,19-0,63/100 tūkst. moterų per metus sergamumas (1–3), neseniai suabejota, ar šis skaičius atitinka realią situaciją. Kadangi priešoperacinė naviko diagnostika sudėtinga ir jis dažnai nustatomas jau išplitęs į gretimus organus, neretai šie dariniai aprašomi kaip panaši, labiau paplitusi ginekologinė būklė - kiaušidžių karcinoma, tad tikrasis ligos paplitimas gali būti didesnis (4–7). Kiaušintakių navikų sergamumo dažnio pokyčiai pastebėti pastaraisiais metais, vis labiau populiarėjant aukšto laipsnio serozinių kiaušidžių karcinomų kilmės iš kiaušintakių teorijai. Šiuo metu aprašomas didėjantis kiaušintakių ir atitinkamai priešingai - mažėjantis kiaušidžių karcinomos skaičius (8). Vis dėlto, 2021 metų Tarptautinės akušerių ir ginekologų federacijos (FIGO, angl. *International Federation of Gynaecology and Obstetrics*) kiaušidžių, kiaušintakių ir pilvaplėvės navikų apžvalgos duomenimis, histologiniai, molekuliniai ir genetiniai duomenys rodo, jog net iki 80 % anksčiau kaip aukšto laipsnio serozinė kiaušidžių ar pilvaplėvės karcinoma klasifikuotų navikų galimai buvo kilę iš fimbrinio kiaušintakio galo (6). Viena iš mažesnio nei tikrasis dokumentuoto ligos dažnio priežasčių gali būti ir nespecifiniai susirgimo požymiai. Specifinių simptomų stoka apsunkina priešoperacinės diagnostikos galimybes, o dėl retos ligos statuso kiaušintakių patologija neįtraukiama į diferencinę diagnostiką. Klinikinis navikų spektras varijuoja nuo asimptominės ligos, moterims neišsakant jokių skundų, iki bendrų simptomų, būdingų onkologiniams susirgimams, ar net ūmaus pilvo klinikos (7). Pavyzdžiui, Z. Ma ir kiti retrospektyvinio tyrimo metu aptiko, jog net 80,7 % tirtų pacienčių iš pradžių neteisingai diagnozuotas kiaušidžių navikas ir tik po operacijos bei histologinio ištyrimo nustatytas piktybinis kiaušintakių darinys (5). Kitos retrospektyvinės studijos taip pat išskiria priešoperacinės pirminio kiaušintakių naviko diagnozės problemą, teisingai ligą be intervencijos nustatant tik retais atvejais (9–11). Tokios klaidos gali pavėlinti ar sutrikdyti vėžio nustatymą, o kartu ir komplikuoti jo gydymą. Taigi, manoma, jog piktybinių kiaušintakių navikų paplitimas didesnis už dokumentuotą ir šis susirgimas bei jo diagnostikos problema aktualesni nei manyta anksčiau. Šio darbo tikslas yra išnagrinėti klinikinį piktybinio kiaušintakio naviko atvejį ir apžvelgti mokslinę literatūrą ligos tema. Turint omenyje sudėtingos jo diagnostikos aktualumą, darbe didesnis dėmesys skiriamas naviko diagnostikos galimybėms ir glaustai apžvelgiamas gydymas.

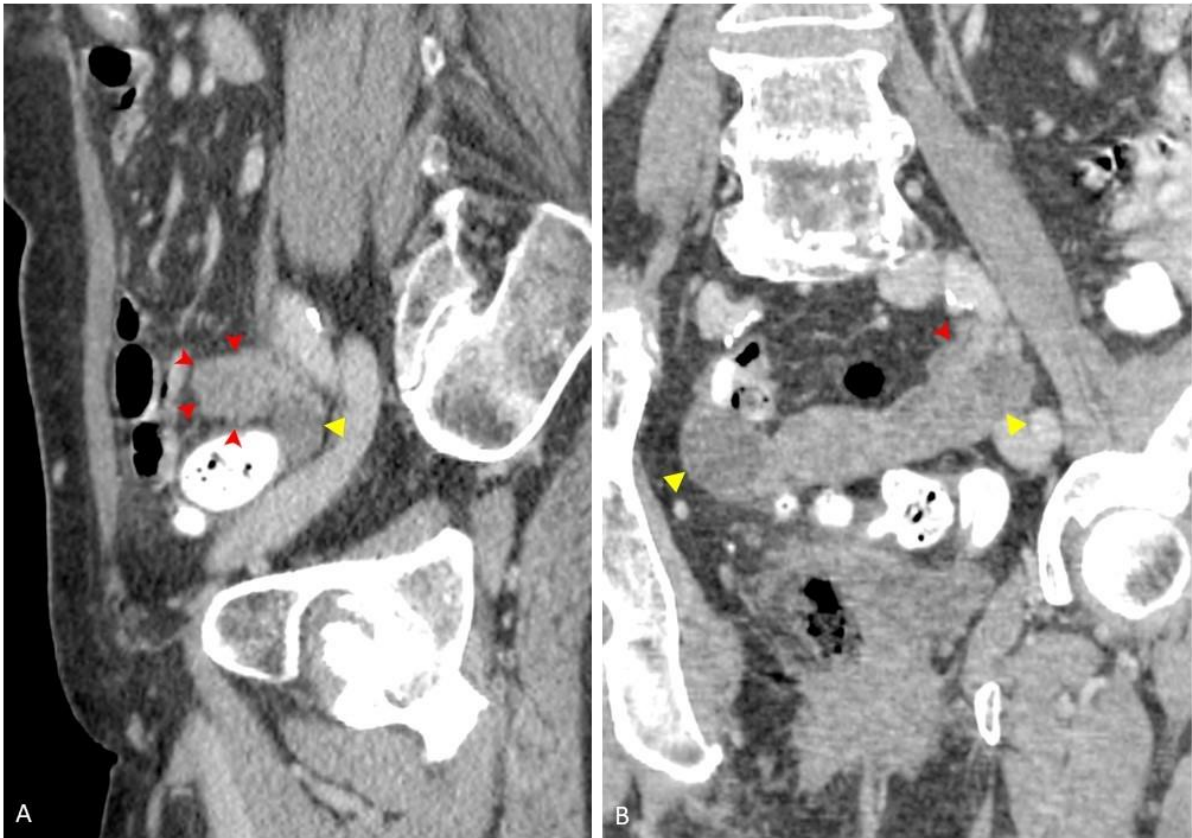
KLINIKINIO ATVEJO APRAŠYMAS

79 metų pacientė į ligoninę kreipėsi dėl maudimo pilvo apačioje, trunkančio apie 2 mėnesius. 2015 m. ambulatorinio ginekologinio ištyrimo metu pacientei buvo nustatyta dešinės kiaušidės cista, kuri stebėta dinamikoje. Menopauzė pacientei prasidėjo 50 metų, ginekologinėje anamnezėje vienas gimdymas ir viena operacija – histeroskopinė polipektomija. Iš anamnezės žinoma, kad pacientė serga pirmine arterine hipertenzija. Dėl tulžies pūslės akmenligės pacientei taip pat atlikta cholecistektomija, 2011 metais - koronarinis angioplastinis implantas, 2021 metais - lęšiuko operacija dėl kataraktos. Ginekologo apžiūros metu stebėta vulva be patologijos, makštyje įprastinės išskyros, gimdos kaklelis epitelizuotas. Gimda normalaus dydžio, neskausminga, čiuopiami padidėję gimdos priedai dešinėje, priegimdžiai laisvi. Atlikus transvaginalinę echoskopiją (*1 paveikslas*) aprašyta 3,0 x 2,1 cm dydžio normalios echostruktūros gimda, endometriumo storis 0,2 cm. Dešinėje kiaušidėje stebėtas cistinis 3,4 x 2,1 cm dydžio darinys be kraujotakos, užpildytas skaidriu turiniu, kairė kiaušidė nevizualizuota. Laisvo skysčio nestebėta. Ginekologui paskyrus, nustatytos padidėjusios vėžio žymenų CA-125 ir HE4 koncentracijos: CA-125: 365,7 kU/l (rekomenduojamas verčių intervalas <35 kU/l), HE4: 223,3 pmol/l (rekomenduojamas verčių intervalas pomenopauzinio amžiaus moterims <140 pmol/l). Naudojant šias vertes apskaičiuotas ROMA (angl. *Risk of Ovarian Malignancy Algorithm*) indeksas: 86,5 % (kiaušidžių naviko rizika vertinama kaip didelė, kai $\geq 29,9$ %) ir įtariant onkologinę patologiją atlikti krūtinės ląstos, pilvo ir dubens organų kompiuterinės tomografijos (KT) tyrimai. KT vaizduose stebėti karcinomatозės židiniai pilve ir dubenyje, įtarta, jog šie židiniai kyla iš ar kontaktuoja su abiem kiaušidėmis. Aprašytos pakitusios kiaušidės su cistiniais tarpais. Dešinioji kiaušidė padidėjusi, joje cistinis 4 cm dydžio darinys, greta pastorėjusi dubens pilvaplėvė bei karcinomatозiniai židiniai (*2 paveikslas*). Tikėtina židinio invazija į kepenis, greta jo neaiškios kilmės cistinis darinys kalcinuota sienele (*3 paveikslas*). Plaučiuose ir kakle metastazių nestebėta. Įtariant kiaušidės piktybinį naviką nuspręsta laparoskopijos būdu atlikti abipusę adneksektomiją bei pilvaplėvės biopsiją. Operacijos metu dešiniųjų gimdos priedų srityje stebėta 4 cm dydžio paratubarinė cista, smulkios egzofitinės dešiniojo kiaušintakio išaugos, įvardytos kaip navikiniai pakitimai fimbrijose, taip pat navikiškai pakitusi, grublėta kiaušidė. Kairieji gimdos priedai be makroskopinių pokyčių. Užgimdinės įdubos pilvaplėvėje stebėtos pavienės metastazės, 8-as kepenų segmentas pritrauktas prie priekinės pilvo sienos, dešiniajame diafragmos kupole bei taukinėje atžymėtos pavienės smulkios metastazės. Gimdos priklausiniai pašalinti koaguliuojant bipoliniu elektrokauteriu ir žirkklėmis abiejose pusėse

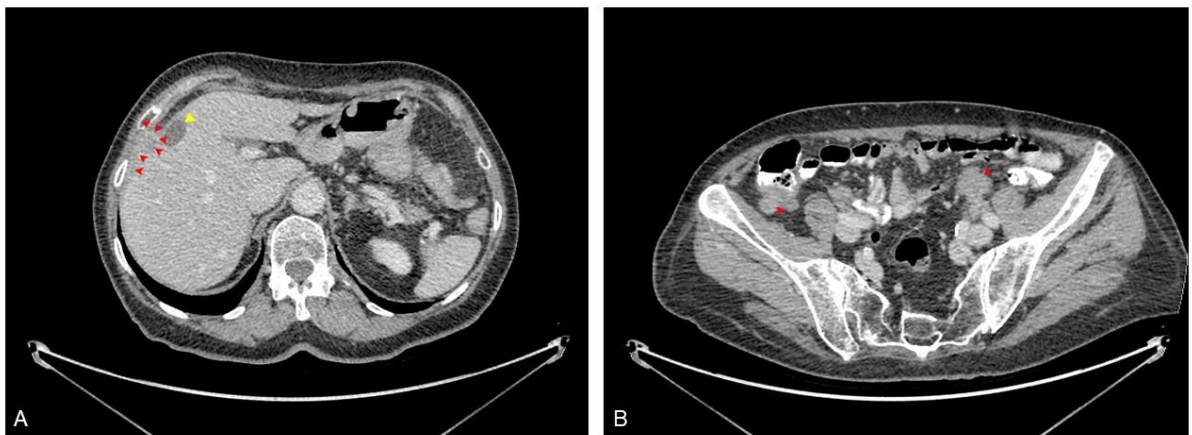
kerpant pakabinamąjį kiaušidės raištį (*lig. suspensorium ovarii*), pasaitą (*mesovarium*), savąjį kiaušidės raištį (*lig. ovarii proprium*) ir kiaušintakį ties gimdos kampu. Operacijos metu taip pat paimta pilvaplėvės biopsija nuo užgimdinės įdubos. Ypatumų operacijos metu ar po jos neaprašyta, abipusiai gimdos priedai ir biopsinė pilvaplėvės medžiaga išsiųsti histologiniam tyrimui. Įvertinus pacientės anamnezę, kliniką, objektyvios apžiūros, tyrimų rezultatų ir operacijos radinių duomenis nustatyta pooperacinė kiaušidės piktybinio naviko diagnozė. Patologinio tyrimo metu pakitimai abiejose kiaušidėse aprašyti kaip gausūs baltakūniai ir smulkios, suplokštėjusiu stulpiniu epiteliumi klotos cistos. Abiejuose kiaušintakiuose aptikta serozinė intraepitelinė karcinoma (STIC), pilvaplėvės segmente - naviko plitimas. Remiantis histologinio tyrimo duomenimis, diagnozuota kiaušintakių aukšto piktybiškumo serozinė karcinoma su plitimu pilvaplėvėje, pagal TNM sistemą nustatyta pT2b (naviko struktūros dubens pilvaplėvės fragmente), LVI2 (limfovaskulinis plitimas) stadija. Paskirtas tolimesnis gydymas šešių ciklų adjuvantine chemoterapija - karboplatinos ir paklitakselio deriniu.



1 paveikslas. Ultragarsinio tyrimo vaizdai: normalios echostruktūros gimda (A), cistinis darinys dešinėje kiaušidėje (B).



2 paveikslas. Daugiaprojekcinės rekonstrukcijos (MPR, angl. *Multiplanar reconstruction*) vaizdai: pakitusios kiaušidės su cistiniais tarpais (pažymėtos geltonomis rodyklėmis), karcinomatinis židiny, kontaktuojantis su kairiaja kiaušide (pažymėtas raudonomis rodyklėmis).



3 paveikslas. Kompiuterinės tomografijos vaizdai: karcinomatiniai židiniai (pažymėti raudonomis rodyklėmis), betarpiškai kontaktuojantys su kepenų paviršiumi (A), abipus dubens srityje (B), aiškių ribų cistinis židiny kepenų S8 segmente (pažymėtas geltona rodykle).

APTARIMAS

Mokslinės literatūros paieška šiam darbui buvo atlikta „Pubmed“ duomenų bazėje. Į apžvalgą įtraukti klinikinius atvejus, klinikinius tyrimus aprašantys ir apžvalginiai straipsniai, susiję su piktybinio kiaušintakio naviko diagnostika bei gydymu. Straipsnių paieškai naudotos šios raktinių žodžių kombinacijos: *malignant neoplasm of fallopian tube*, *primary fallopian tube carcinoma (PFTC)*, *PFTC symptoms*, *PFTC diagnostics*, *PFTC imaging*, *PFTC treatment*. Atrinkti šaltiniai, atitinkantys nagrinėjamą temą.

Epidemiologija

Piktybinis kiaušintakių navikas dažniausiai nustatomas pomenopauzinio amžiaus moterims, o sergamumo pikas aprašomas 60-79 m. pacienčių grupėje (1–3). Nors tikslūs etiologiniai vėžio veiksniai nežinomi, literatūroje išskiriami galimai jį predisponuojantys veiksniai ir būklės. Susirgimas dažniau pasireiškia nevaisingoms, negimdžiusioms moterims, padidėjusi jo rizika siejama su lėtiniu dubens uždegimu, pavyzdžiui, tuberkuliozės sukeltu salpingitu (12,13). Pirminio piktybinio kiaušintakio, ypač distalinės jo dalies, naviko rizika taip pat didesnė, esant *BRCA1* ir, kiek rečiau, *BRCA2* genų mutacijai (14). Skirtingų tyrimų duomenimis, *BRCA* mutacijos aptinkamos 20-60 % sergančiųjų ir šios ligos atveju nustatomos dažniau nei sergančiųjų epiteliniu kiaušidžių vėžiu grupėje (15). Manoma, jog reikėtų pasiūlyti genetinį konsultavimą kiaušintakių navikais sergančioms pacientėms, kurioms dėl ankstyvo ligos pasireiškimo arba šeiminės anamnezės įtariamos *BRCA* mutacijos. Ginekologinės onkologijos draugija (SGO, angl. *The Society of Gynecologic Oncology*) ir Nacionalinis išsamaus vėžio tinklas (NCCN, angl. *The National Comprehensive Cancer Network*) rekomenduoja visų sergančiųjų genetinį konsultavimą, nepriklausomai nuo jų amžiaus ar anamnezės duomenų (6). Pagal SGO rekomendacijas, *BRCA1* ir *BRCA2* mutacijas turinčios sveikos moterys turėtų apsvarstyti riziką mažinančią abipusę salpingoovarektomiją sulaukus 35-40 metų (16). Ši operacija rekomenduojama ir 45-50 metų *BRIP1*, *RAD51C* ir *RAD51D* mutacijų, irgi siejamų su kiaušidžių bei kiaušintakių navikais, nešiotojoms (17). Taip pat spėjama, jog galimas naviko ryšys su metaboliniu sindromu bei jo komponentais, policistiniu kiaušidžių sindromu, tačiau trūksta tyrimų, patvirtinančių šiuos ryšius (18,19).

Ligos prognozės veiksniai

Kaip vienas iš pagrindinių ligos prognozei įtakos turinčių veiksnių daugumoje studijų išskiriama ligos stadija, asocijuojant labiau išplitusią ligą su blogesniu pacienčių

išgyvenamumu (9,10,20,21). Vis dėlto, piktybinio kiaušintakio naviko prognozė priklauso ne tik nuo FIGO stadijos diagnozės metu, bet ir nuo kitų su diagnozės laiku susijusių faktorių: didelės įtakos turi optimalios operacijos galimybė ir pooperacinio liekamojo naviko dydis (10,20,21). Taip pat aprašomas išgyvenamumo ir histologinio naviko tipo, ascito, CA-125 koncentracijos ryšys (10,21). Dubens ir paraaortinių limfmazgių pašalinimo reikšmė ligos prognozei išlieka diskutuotina. Vienių studijų duomenimis, limfadenektomija pagerina pacienčių išgyvenamumą, kitų - statistiškai reikšmingos įtakos neturi. Omentektomijos ir apendektomijos kaip prognostinių veiksnių vaidmuo taip pat vertinamas nevienareikšmiškai, daugumos tyrimų metu nenustatant sąsajos tarp šių intervencijų ir pacienčių prognozės (9,20).

Klinikinė ligos išraiška

Nors greita ir tiksli ligos diagnostika aktuali dėl geresnės prognozės ankstyvos ligos stadijos atveju (10,12,20–22), mokslinėje literatūroje aprašytuose atvejuose piktybinio kiaušintakio naviko diagnozė dažniausiai nustatoma tik histologinio tyrimo metu po operacijos (12). Nepaisant augančių diagnostikos galimybių, net specializuotuose onkologijos centruose priešoperacinio ištyrimo tikslumas diagnozuojant pirminį kiaušintakių naviką varijuoja tarp 0-15 %. Tikslią diagnozę nustatyti sunku net ir operacijos metu - neteisingai operacijos metu diagnozuotų atvejų dažnis siekia 30-50 % (7). Tokios klaidos gali tapti nepakankamai radikali operacija, pavėluoto ar netinkamo gydymo priežastimis. Anksčiau diagnozuoti ligą ir taip pagerinti pacientės išgyvenamumo prognozė gali padėti geresnis supratimas apie jos ypatumus bei priešoperacinės diagnostikos galimybes. Kaip jau minėta, naviko aptikimą sunkina nespecifiniai jo simptomai, būdingi ir kitoms ligoms. Dažniausiai susirgimas siejamas su juntama ar palpuojama mase dubenyje, kraujavimu ar pakitusiomis išskyromis iš makšties, pilvo skausmu, staigiu noru šlapintis, juosmens skausmingumu. Išskiriama tipinė Latzko triada, kuriai būdingas pilvo skausmas, pakitusios makšties išskyros ir palpuojama masė dubenyje, tačiau visi trys komponentai nustatomi retai ir dažniau aptinkami esant pažengusiai ligos stadijai. Tipiniu atveju galimas *hydrops tubae profluens* sindromas, kuriam būdingos skausmingos protarpinės profuzinės kraujingos ar vandeningos išskyros iš makšties, asocijuojamos su skausmo ir masės mažajame dubenyje sumažėjimu ar net išnykimu. Šis sindromas vadinamas beveik patognominiu, tačiau taip pat aptinkamas tik nedidelei daliai pacienčių (7,9,23). Kai kuriose studijose kaip dažniausias ligos simptomas minimos makšties išskyros gali būti gelsvos ar gintarinės spalvos, daliai sergančiųjų - su periodinėmis ar nuolatinėmis kraujo priemaišomis (7,9). Su naviku asocijuojamas skausmas taip pat gali būti įvairaus pobūdžio - pacientės skundžiasi buku ar priepuoliniu pilvo apatinės dalies skausmu,

stiprus skausmas gali imituoti net inkstų kolikos priepuolį. Manoma, jog bukas pilvo skausmas sukeliamas kiaušintakio išsiplėtimo, o kolika gali būti forsutos jo peristaltikos rezultatas (12). Retais atvejais, esant ligos išplitimui, galimas netipinių lokalizacijų skausmas. Pavyzdžiui, L. Bao ir kiti, nagrinėję 101 pirminės kiaušintakio karcinomos atvejį, aprašė pacientę, kuriai navikas pasireiškė krūtinės skausmu, išplitusiam piktybiniui dariniui sukėlus hidrotoraksą (9). Navikas gali sukelti gretutinio lėtinio uždegiminio proceso simptomų pasunkėjimą, galimas pažeisto kiaušintakio apsisukimas ar net perforacija, pasireiškianti ūmaus pilvo simptomatika. Esant išplitusiam piktybiniam procesui galimi ir kiti navikinės ligos požymiai - silpnumas, nuovargis, karščiavimas, pilvo pūtimas ar diskomforto jausmas bei dizurija. Liga taip pat nustatoma ir asimptomėms, skundų neišsakančioms moterims, prieš tai laikytoms visiškai sveikomis (7). Diagnozė įtarti galima esant tokioms situacijoms, kaip pomenopauziniam kraujavimui iš makšties ar tepimui su neigiamu diagnostiniu kiuretažu, nustatant nepastovius pakitimus onkocitologiniame tepinėlyje su įtartinomis ląstelėmis ar liaukomis, taip pat esant neįprastoms, nepaaiškinamoms, nuolatinėms makšties išskyroms (12). Mokslinėje literatūroje publikuotų klinikinių atvejų aprašymuose pabrėžiama kiaušintakių naviko įtraukimo į diferencinę diagnostiką svarba vertinant moteris su tokiais nespecifiniais ginekologiniais simptomais, kaip kraujavimu iš makšties ir pilvo skausmu (24), taip pat pacientės su nespecifine piktybinių ligų išraiška, pavyzdžiui, vėžiniu pleuritu ar viršraktikauline limfadenopatija (25,26). Kiaušintakių ištyrimo svarba taip pat minima ir studijose, kuriose tiriamos dažniau dokumentuojamos ligos - kiaušidžių naviko - ankstyvos diagnostikos galimybės. Šiuo metu nėra algoritmo, galinčio patikimai nustatyti šią ligą prieš pasireiškiant tik vėlyvai stadijai būdingiems simptomams. Manoma, jog stebint moteris su gerybinėmis kiaušidžių cistomis svarbu sekti vėžio žymenis ir nustačius padidėjusią CA-125 koncentraciją dėl galimos piktybinės ligos tirti ne tik kiaušides, bet ir kiaušintakius (27). Taip pat svarbu nepamiršti padidėjusios kiaušintakių vėžio rizikos ir jo ryšio su *BRCA1* ir *BRCA2* mutacijomis, tiriant krūties vėžiu sergančias pacientes ar šios mutacijos nešiotojas (22).

Apžiūros duomenys

Dėl nespecifinio simptominio ligos pobūdžio didžiajai daliai pacienčių kreipusis į gydymo įstaigą jau galima nustatyti pakitimus objektyvios apžiūros metu. Tiriant pacientes per makštį palpaujami ovalios, “dešrelės” formos, netolygios ar “guminės” konsistencijos, kartais mobilūs gimdos priedai, nustatomas jų padidėjimas. Dažnai šių pakitimų kilmė neaiški ir jie interpretuojami kaip gimdos patologija (7). Kaip tipiniai apžiūros rezultatai taip pat aprašomi masė dubenyje ar pilve bei ascitas (12). Aprašyta atvejų, kai kiaušintakių navikai pasireiškė

limfadenopatija (25,26), tad svarbi atidi limfmazgių palpacija. Įtarti onkologinį susirgimą taip pat leidžia makšties išskyrų pakitimai, pacienčių svorio bei pilvo apimties pokyčiai.

Laboratoriniai tyrimai

Didžiausias dėmesys laboratorinėje ligos diagnostikoje skiriamas su epiteliniais kiaušidžių dariniais asocijuojamiems vėžio žymenims. Didžiąjai daliai pacienčių nustatoma padidėjusi vėžio žymens CA-125 koncentracija, tačiau ji, ypač ankstyvoje ligos stadijoje, gali būti normali (5,7,9,20). CA-125 aptinkamas ne tik gimdos priedų, bet ir gaubtinės žarnos, plaučių, kepenų, inkstų ir tulžies pūslės epitelyje. Svarbu žinoti, jog galimos kitos, nepiktybinės jo koncentracijos padidėjimo priežastys: normalias vertes viršijanti koncentracija gali būti nustatoma menstruacijų, nėštumo metu, esant endometriozei, pilvaplėvės ir pleuros uždegimui, ascitui, gerybinėms kiaušidžių cistoms, miomoms ir kitoms būklėms (28,29). Nepaisant to, laboratorinio rodiklio nustatymas svarbus, nes pastebėta, jog jo koncentracija normalizuojasi efektyvaus gydymo metu ir vėl didėja, esant ligos pasikartojimui. Taigi, nors šis kiekybinis vėžio žymens tyrimas, ypač ankstyvos ligos stadijos atveju, nėra jautrus rodiklis, jo sekimas dinamikoje reikšmingas, siekiant įvertinti taikomo gydymo efektyvumą bei anksti nustatyti navikinio proceso progresavimą (7). Suvokus jau kelis dešimtmečius naudojamo ir tiriamo CA-125 ribotumus, pradėta ieškoti kitų vėžio žymenų, galinčių padėti nustatyti navikus ankstesnės stadijos metu. Itin plačiai tiriamas žmogaus sėklidės prielipo epididiminio baltymo 4 (angl. *Human Epididymis Protein 4*), geriau klinikinėje praktikoje žinomo kaip HE4, panaudojimas. Pavyzdžiui, kadangi žinoma, jog sergant endometrioze nustatoma padidėjusi CA-125 koncentracija, tiriant pacientes, sergančias šia liga, HE4 gali būti pranašesnis už CA-125. Vertinant gretutinių veiksnių įtaką abiem rodikliams pastebėta, jog rūkančių pacienčių kraujyje nustatoma reikšmingai didesnė nei įprasta HE4 koncentracija, o peroralinių kontraceptinių vaistų vartojančių kraujyje aptinkama mažesnė. Priešingai, reikšminga abiejų šių veiksnių įtaka CA-125 koncentracijai nenustatyta. Dėl to tiriant HE4, kitaip nei CA-125, rūkymas ir kontraceptinių tablečių vartojimas turėtų būti papildomai įvertinti, siekiant išvengti klaidingai teigiamų ar neigiamų rezultatų (29). Taip pat svarbu paminėti, jog rodiklio koncentracija reikšmingai didėja su amžiumi, todėl jam vertinti naudojami du - prieš ir po menopauzės rekomenduojami verčių intervalai. Naudojant aptartus žymenis sukurti keli navikų diagnostikos algoritmai, iš kurių plačiausiai klinikinėje praktikoje taikomi 1990 m. I. Jacobs ir kitų pasiūlytas RMI (angl. *Risk of Malignancy Index*), kuriam naudojamas CA-125, ultragarsinio tyrimo rezultatai ir menopauzės statusas (30) ir 2009 m. R. G. Moore pasiūlytas ROMA indeksas, kuriam apskaičiuoti naudojama CA-125 ir HE4 rodiklių kombinacija, jų

vertinime atsižvelgiant į menopauzės statusą (31). Vis dėlto, geriausiu biologiniu diagnostiniu įrankiu šiuo metu laikomas paprastas žymenų kombinacijos vertinimas. Esant padidėjusiai abiejų rodiklių koncentracijai ir didelei piktybinio darinio rizikai būtina imtis tolimesnių diagnostinių veiksmų, o padidėjus tik vienam iš rodiklių - įvertinti galimas šių pakitimų priežastis, tolimesniam ištyrimui gali užtekti ultragarsinio tyrimo ar stebėjimo (29).

Vaizdiniai tyrimai

Ginekologinio ištyrimo metu įprastas ir itin dažnai klinikinėje praktikoje naudojamas diagnostinis metodas - ultragarsinis tyrimas piktybinio kiaušintakių naviko atveju dažnai nėra tikslus. Vis dėlto, ultragarsinės diagnostikos galimybės sparčiai plečiasi ir, lyginant su ankstesniais tyrimais, šiuo metu aprašomas didėjantis metodo tikslumas nustatant ligą. Pavyzdžiui, D. H. Sumtsov ir kiti, analizavę kiaušintakių vėžiu sergančias pacientes 2006 m. nurodė, jog teisingą klinikinę diagnozę nustatyti tik iš ultragarsinio tyrimo duomenų buvo galima vos 13,3 % atvejų, o analizuodami pastarojo dešimtmečio duomenis aptiko, jog šis skaičius gerokai padidėjo: echoskopinių vaizdų tiksliai diagnozei nustatyti pakako 40 ± 8 % atvejų (7). Be to, turint omenyje šio tyrimo svarbą ginekologijoje ir tai, jog aprašyta atveju, kuomet liga diagnozuota skundų neišsakančioms pacientėms, piktybinę kiaušintakių patologiją įtariant nustačius pakitimus profilaktinio ultragarsinio patikrinimo metu (7), svarbu žinoti echoskopinius naviko požymius. Ultragarsu gali būti stebimas anechogeniškas ar žemo echogeniškumo išsiplėtęs kiaušintakis, solidinė naviko dalis vaizduojama kaip papilos ar intraluminalinės masės. Spalvinis doplerio režimas padeda diferencijuoti naviko kraujagyslinį komponentą nuo kraujo krešulių (20,32). Skirtingai nei kiaušidžių naviko atveju priešoperacinio ultragarsinio tyrimo metu dažnai nustatoma intrauterinė masė, dėl kurios pacientėms gali būti paskirtas diagnostinis kiuretažas (20). Rečiau vėžys matomas kaip "dešrelės" formos solidinė masė, pulsiniu dopleriu nustatant žemo impedanso kraujotaką. Nesant hidrosalpinksos mažos solidinės masės naviką ultragarsu nustatyti sunku. Svarbus charakteringas patologijos bruožas - darinio formos pokytis lyginant vaizdinius tyrimus dinamikoje. Šis pokytis gali būti paaiškinamas kiaušintakio dydžio pakitimais dėl padidėjusios skysčių sekrecijos, jų susikaupimo pažeistame kiaušintakyje ir pasišalinimo į gimdą ar pilvaplėvę pro fimbrinę kiaušintakio galą padidėjus spaudimui (22). Patologiniai pakitimai, stebimi echoskopu, dažnai aprašomi kaip kiaušidžių cistos ar hidrosalpinksas, nespecifiniai gimdos priedų pokyčiai taip pat gali imituoti ektočinį nėštumą, tuboovarinius abscesus, gimdos priedų tuberkuliozę ar kitą patologiją (7).

Kompiuterinės tomografijos (KT) ir magnetinio rezonanso tomografijos (MRT) vaizdai taip pat gali padėti diagnozuoti ligą, bet šių tyrimų specifiškumas vertinamas nevienareikšmiškai. Panašiai kaip ir ultragarsinio tyrimo metu, KT bei MRT vaizduose gali būti stebimi ir cistiniai gimdos priedų dariniai, ir solidinės naviko masės (22,33). KT vaizduojamų minkštųjų naviko audinių tankumas panašus į kitų hipodensinių, lyginant su miometriumu, dubens audinių. Navikui specifika “dešrelės” formos solidinė darinio dalis su papildomomis (33). Darinio sienelės mazgams ir solidinei daliai taip pat būdingas intraveninio kontrasto kaupimas. Galimi gerai KT vizualizuojami kalcifikatai ir ascitas, kurie aptinkami ir serozinės kiaušidžių karcinomos atveju. Nepaisant nedidelio specifiškumo ir mažesnės nei MRT minkštųjų audinių raiškos, KT išlieka pirmo pasirinkimo tyrimu priešoperaciniam ligos išplitimo vertinimui, jis ypač naudingas aptinkant pilvaplėvės metastazes dubenyje ar už jo ribų. Šio pirminio stadijavimo tikslas - galimai nerezektabilios ir metastazinės ligos nustatymas, leidžiantis suplanuoti adekvatų gydymą bei įtartinų darinių biopsiją operacijos metu (22).

Mokslinėje literatūroje didžiausias dėmesys skiriamas MRT, kuriai būdinga didesnė minkštųjų audinių raiška. Manoma, jog MRT turi geresnį vieno ir kelių tyrėjų (angl. *intra- and inter-observer*) matavimo paklaidos patikimumą aptinkant kiaušintakių navikus nei kiti diagnostiniai metodai, ir netgi yra pasiūlymų įtraukti šį tyrimą į FIGO stadijavimo sistemą, siekiant pagerinti jos diagnostinį ir prognostinį tikslumą (34). Solidinis naviko komponentas MRT vaizduose dažniausiai gerai apibrėžtų ribų, homogeniškai ar heterogeniškai izointensinis arba hiperintensinis T2 sekoje, hipointensinis T1 sekoje. Specifiška laikoma “dešrelės” formos solidinė masė, kuri atspindi vamzdelio formos kiaušintakio struktūrą (35). Kiaušintakio spurguose (lot. *fimbriae*) lokalizuotas darinys gali būti mazginės (nodulinės) arba netaisyklingos formos (36). Solidinėms struktūroms būdingas gadolinio pagrindo kontrastinės medžiagos kaupimas (22,37), ši savybė ypač naudinga diferencijuojant solidinius naviko komponentus, esant hidrosalpinksui ar piosalpinksui (32). Studijose, lyginančiose pirminių kiaušintakių ir kiaušidžių navikų MRT vaizdus, ieškoma būtent kiaušintakių patologijai specifiskų ypatumų. Pavyzdžiui, Y. Yang ir kiti nustatė, jog kiaušintakių vėžiui būdingesnis labiau išreikštas storesnio darinio apvado signalas, ypač, kai jis stebimas kartu su “dešrelės” formos mase, hidrosalpinksu ar skysčio susikaupimu gimdoje (38). Kaip tipinį kiaušintakių vėžio vaizdą, F. H. Ma ir kiti, tyrę MRT vaidmenį diferencijuojant kiaušintakių navikus nuo kiaušidžių, apibūdino santykinai mažą (vidutiniškai 6,1 cm) darinį, “dešrelės” formos mases su homogenišku signalu, nedideliu ar vidutinišku kontrasto kaupimu, hidrosalpinksu ir skysčių susikaupimu gimdoje. Atitinkamai, tipinis kiaušidžių vėžys šiame tyrime apibūdinamas kaip

didesnis (vidutiniškai 10,2 cm), netaisyklingos ar ovalios formos darinys su heterogenišku signalu ar žymiu kontrasto kaupimu be hidrosalpinkso ir skysčių susikaupimo (39). Skysčio susikaupimas kiaušintakyje, vadinamas hidrosalpinksu, laikomas svarbiausiu netiesioginiu naviko požymiu. Manoma, jog stebimas skystis gali būti tiek sekretuojamas paties naviko, tiek susikaupęs dėl naviko sąlygotos dalinės kiaušintakio obstrukcijos. Hidrosalpinksas dažniausiai lengvai atpažįstamas MRT vaizduose kaip cistinė, vamzdelio formos, susiraizgiusi masė gerai apibrėžtomis ribomis (35). Su liga asocijuotas hidrosalpinksas MRT vaizduose gali atrodyti kaip paprastas serozinis skystis, tipiška hiperintensinis T2 ir, atitinkamai, hipointensinis T1 sekoje. T1 sekoje signalas taip pat gali būti hiperintensinis, jei yra hemoraginis skysčio komponentas (22). Vis dėlto, dėl didelio skysčio kiekio aplink solidinį naviką apsisukusio ir išsiplėtusio kiaušintakio vaizdas taip pat gali būti interpretuojamas kaip kiaušidžių neoplazma, todėl svarbus atidus tokio cistinio darinio ištyrimas kelių plokštumų vaizduose. Kitas svarbus MRT radinys, susijęs su naviku - intrauterinis skystis, į gimdą patenkantis iš navikinio darinio kiaušintakiuose ir aptinkamas iki 30 % atvejų (39,40). Abu šie pakitimai retai nustatomi kiaušidžių vėžio atveju ir todėl laikomi specifiniais. Nors nė vienas MRT požymis pats nėra pakankamas tiksliai diagnozuoti ligą, trijų specifiskiausių požymių - "dešrelės" formos darinio, hidrosalpinkso ir skysčio susikaupimo gimdoje - kombinacija leidžia gana tiksliai, jautriai ir specifiskai diagnozuoti susirgimą (39). Kitaip nei šie požymiai, ascitas, atsirandantis skysčiui iš kiaušintakių patekus į pilvaplėvę, nėra specifinis požymis, būdingas ir pažengusios stadijos kiaušidžių navikams, todėl negali būti naudojamas šioms ligoms diferencijuoti. Manoma, jog MRT - pranašesnis už KT ir ultragarsinį tyrimą nustatant lokalaus ligos išplitimo laipsnį dėl geresnės minkštųjų audinių raiškos ir tikslesnės tiesioginės invazijos į kitus dubens organus diagnostikos (22). Dėl didelio jautrumo nustatant aukšto ląstelingumo solidinius navikus difuzijos magnetinio rezonanso tomografijos (DWI) tyrimai gali būti ypač naudingi aptinkant ligos plitimą pilvaplėvėje. Taip yra todėl, jog ir pirminiams solidiniams dariniams, ir kiaušintakių vėžio metastazėms pilvaplėvėje, kaip ir daugumai navikinių masių, būdinga difuzijos restrikcija, lyginant aplinkiniais audiniais, bei aukštesnis signalo intensyvumas DWI vaizduose (22,40). Manoma, jog difuzinės MRT sekos gali ypač padidinti naviko aptikimo tikslumą anatomiškai sudėtingose lokalizacijose (22), taip pat esant specifinėms situacijoms, pavyzdžiui, kai T1 ir T2 sekose solidinis naviko komponentas sunkiai atskiriamas nuo žarnyno dalių (40). Cai S. Q. ir kiti taip pat pastebėjo, jog kiaušintakių navikams būdingos reikšmingai žemesnės DWI sekos pagalba gaunamo rodiklio, atspindinčio vandens molekulių judėjimą - tariamojo difuzijos koeficiento (ADC, angl. *apparent diffusion coefficient*) vertės, lyginant su literatūroje aprašytomis kiaušidžių navikų vertėmis (atitinkamai vidutiniškai $0.79 (0.22) \times 10^{-3}$

mm²/s, lyginant su 1.03 (0.19) - 2.006 (0.53) x 10⁻³ mm²/s) (40). Taip pat nustatyta, jog žemesnės ADC reikšmės būdingos aukštesnio laipsnio ir vėlesnės FIGO stadijos navikams (34). Daug vilčių teikia ir studijos, kurių rezultatai rodo, jog šis rodiklis gali būti naudingas vertinant chemoterapinio gydymo efektyvumą. Vis dėlto, slenkstinės diagnostinės ADC vertės kol kas nenustatytos, tad manoma, jog šiuo metu ADC nėra itin vertingas priešoperacinėje ligos diagnostikoje (34). Apibendrinant, multiparametrinis MRT tyrimas gali būti naudingas priešoperacinis įrankis diagnozuoti ligą ir parinkti tinkamą operacinę taktiką, taip išvengiant pakartotinės invazijos (39).

Tiriant pacientės pozitronų emisijos tomografijos (PET) - KT metodu aptikta, jog navikas pasižymi padidėjusiu metaboliniu aktyvumu (22). Kadangi padidėjęs fluorodeoksi gliukozės (18-FDG) kaupimas būdingas ir antriniams navikiniams dariniams, šis tyrimas itin naudingas nustatant ligos išplitimą esant pirminiam židiniui tolimoms metastazėms. Jis pritaikomas ir tiriant pacientės dėl galimo ligos pasikartojimo (22,26). Taip pat manoma, jog PET-KT gali būti informatyviausias tyrimo metodas, esant nežinomai pirminio naviko lokalizacijai, iš pradžių aptikus antrinius tumorus (41). Vis dėlto, svarbu nepamiršti, jog padidėjęs 18-FDG kaupimas gimdos priedų srityje gali būti nustatomas ir sveikoms reprodukcinio amžiaus moterims. Toks fiziologinis kaupimas pasireiškia abipus, dažnai būna “kablelio” ar “vamzdžio” formos ir yra greta kiaušidžių (22). Kaip kiti metodo trūkumai įvardijami ribotas jo prieinamumas, didelė kaina ir apšvita (34).

Mokslinėje literatūroje taip pat aprašomas rentgenologinių kontrastinių tyrimų - histerosalpingografijos (HSG) ir bikontrastinės HSG panaudojimas priešoperacinėje kiaušintakių vėžio diagnostikoje. Manoma, jog šie metodai gali padėti diagnozuoti ligą net ir ankstyvoje jos stadijoje tiksliau nei ultragarsinis tyrimas ir siūloma prireikus įtraukti juos į diagnostinių ligos tyrimų spektrą (7).

Taigi, navikui būdingi tam tikri radiologiniai požymiai, kurie gali padėti jį atpažinti ir diferencijuoti nuo kitų dubens darinių. Nors nuo 2014 metų pagal FIGO sistemą kiaušintakių navikai klasifikuojami kartu su kiaušidžių bei pilvaplėvės navikais ir šis stadijavimas remiasi operaciniais radiniais (6), vaizdiniai tyrimai naudingi nustatant lokalios ligos išplitimą ir mazgines, pilvaplėvės ar tolimąsias metastazes (32). Radiologinis ištyrimas taip pat gali padėti identifikuoti pacientės, kurių gydymas galėtų prasidėti neoadjuvantine chemoterapija bei aptikti ligos pasikartojimo atvejus po gydymo (22). Kaip ir šiame darbe aprašytu atveju,

dažniausiai priešoperaciniam ištyrimui naudojamas greitesnis, pigesnis ir lengviau prieinamas KT metodas, tačiau MRT gali būti pranašesnė dėl geresnės minkštųjų audinių raiškos.

Stadijavimas

Nepaisant to, jog vaizdiniai tyrimai padeda įvertinti ligos išplitimo laipsnį, konkreti naviko stadija nustatoma tik operacijos metu. Operacinių radinių ištyrimo metu galutinai apibrėžiama ir histologinė diagnozė, ir stadija. Kadangi ligos stadija, histologinis tipas ir laipsnis bei likutinės ligos dydis lemia išgyvenamumą, kartu su šiais radiniais vertinama ir pacientės prognozė. Taigi, esant piktybinio proceso įtarimui indikuotina operacija - laparotomija (6,20). 2014 m. FIGO kiaušidžių, kiaušintakių ir pilvaplėvės navikų klasifikacija bei ją atitinkančios stadijos pagal TNM klasifikaciją pateikiamos 1 lentelėje.

FIGO stadija	TNM stadija
I stadija: Navikas, apsiribojantis kiaušidėmis ar kiaušintakiu(iais)	T1-N0-M0
IA: Navikas apsiriboja 1 kiaušide (kapsulė nepažeista) arba kiaušintakiu; naviko nėra kiaušidės ar kiaušintakio paviršiuje; nėra piktybinių ląstelių ascite ar pilvaplėvės nuoplovose.	T1a-N0-M0
IB: Navikas apsiriboja abiem kiaušidėmis (kapsulės nepažeistos) arba kiaušintakiais; nėra naviko kiaušidžių ar kiaušintakių paviršiuje, nėra piktybinių ląstelių ascito skystyje ar pilvaplėvės nuoplovose.	T1b-N0-M0
IC: Navikas apsiriboja 1 ar abiem kiaušidėmis arba kiaušintakiais su bet kuriu iš šių:	
IC1: Naviko kapsulės plyšimas operacijos metu	T1c1-N0-M0
IC2: Kapsulės plyšimas prieš operaciją arba navikas kiaušidės ar kiaušintakio paviršiuje	T1c2-N0-M0
IC3: Piktybinės ląstelės ascite arba pilvaplėvės nuoplovose	T1c3-N0-M0
II stadija: Navikas apima 1 ar abi kiaušides arba kiaušintakius su plitimu į kitus dubens audinius (žemiau dubens krašto), arba pirminis pilvaplėvės navikas	T2-N0-M0
IIA: Plitimas ir/arba implantai gimdoje, ir/arba kiaušintakiuose, ir/arba kiaušidėse	T2a-N0-M0
IIB: Plitimas į kitus intraperitoninius dubens audinius	T2b-N0-M0
III stadija: Navikas apima 1 ar abi kiaušides arba kiaušintakius, arba pirminis pilvaplėvės navikas, su citologiškai ar histologiškai patvirtintu	T1-3/N0-1/M0

plitimu į pilvaplėvę už dubens ribų ir/ar metastazėmis į retroperitoninius limfmazgius	
IIIA1: Citologiškai ar histologiškai patvirtintas plitimas tik retroperitoniniuose limfmazgiuose	T1/T2-N1-M0
IIIA1(i): Didžiausias metastazių diametras iki 10 mm	
IIIA1(ii): Didžiausias metastazių diametras daugiau nei 10 mm	
IIIA2: Mikroskopinis pilvaplėvės įtraukimas už dubens ribų (aukščiau dubens krašto), su arba be metastazių retroperitoniniuose limfmazgiuose	T3a2-N0/N1-M0
IIIB: Makroskopinės pilvaplėvės metastazės už dubens ribų, didžiausias diametras iki 2 cm, su ar be metastazių retroperitoniniuose limfmazgiuose	T3b-N0/N1-M0
IIIC: Makroskopinės pilvaplėvės metastazės už dubens ribų, didžiausias diametras daugiau nei 2 cm, su ar be metastazių retroperitoniniuose limfmazgiuose (įskaitant naviko plitimą į kepenų ir blužnies kapsulę be parenchiminio įtraukimo)	T3c-N0/N1-M0
IV stadija: Tolimosios metastazės, neįskaitant pilvaplėvės metastazių	Bet koks T, bet koks N, M1
IVA: Citologiškai patvirtintos piktybinės ląstelės pleuros skystyje	
IVB: Parenchiminės metastazės ir metastazės į ekstraabdominalinius organus (įskaitant kirkšnies limfmazgius ir limfmazgius už pilvo ertmės ribų)	

1 Lentelė. 2014 m. Kiaušidžių, kiaušintakių ir pilvaplėvės vėžio klasifikacija ir atitinkamos stadijos pagal TNM klasifikaciją (6).

Kaip ir kiaušidžių, kiaušintakių vėžys dažniausiai plinta nuo darinio atsiskyrusioms ląstelėms implantuojantis pilvaplėvės ertmėje, bet taip pat gali tiesiogiai peraugti tokius gretimus dubens organus, kaip gimda, kiaušidės, šlapimo pūslė, tiesioji žarna ir dubens siena. Transluminaliai navikas plinta į gimdą ir kiaušides. Taip pat galimas plitimas limfogeniniu keliu limfai pirmaisiai drenuojantis į regioninius - išorinius klubinius, bendruosius klubinius, hipogastrinius, lateralinius kryžkaulio, paraaortinius ir kirkšnies - limfmazgius (6). Hematogeninis kelias būdingas vėlyvai ligos eigai, metastazes nustatant kepenyse, makštyje, plaučiuose ir smegenyse (22,41). Dažniausiai klinikinėje praktikoje plitimas nustatomas pilvaplėvėje, įskaitant taukinę, dubens ir pilvo visceralinę pilvaplėvę bei diafragmos ir kepenų paviršių. Taip pat galimas pleuros įtraukimas (6,11). Lyginant su kiaušidžių navikais,

pastebima, jog pastariesiems labiau būdingos makroskopinės intraperitoninės metastazės, o kiaušintakių vėžio plitimas dažniau pasireiškia mikroskopinėmis tolimosiomis metastazėmis (42). Svarbu tai, jog antriniai navikai gali būti pirmųjų ligos požymių priežastis. Literatūroje galima rasti pavyzdžių, kai kiaušintakių navikas pasireiškia dispnėja, pirmiausia nustatant antrinius navikinius darinius pleuroje ar kepenyse (25,41). Dėl šios priežasties svarbu žinoti galimas ligos plitimo kryptis bei įtraukti kiaušintakių navikus į diferencinę diagnostiką, tiriant pacientės su piktybinėmis nežinomos pirminės lokalizacijos ligomis.

Gydymas

Pagal NCCN 2020 m. gaires (43), kiaušintakių vėžio gydymas paremtas epitelinio kiaušidžių vėžio gydymo algoritmu. Pagrindiniu gydymo metodu laikomas operacinis darinio pašalinimas. Kiaušintakių naviko, apsiribojančio dubens ertme, atveju, citologiniam ištyrimui turėtų būti paimtas ascito arba pilvaplėvės lavažo skysčio mėginys. Operacijos metu svarbu išsamiai ištirti pilvaplėvę, pašalinant ar paimant biopsijas iš jos dalių ar sąaugų, kuriose gali būti metastazių (20). Esant už dubens ertmės ribų išplitusiam navikui, rekomenduojama citoredukcinė operacija. Jei neįmanoma naviko pašalinti radikaliai, optimaliu laikomas mažesnis nei 1 cm likutinio naviko diametras. Siekiant patenkinamo citoredukcinės operacijos rezultato, gali prireikti pašalinti dalį žarnyno, kepenų, šlapimo pūslę, blužnį, kirmėlinę ataugą ir pilvaplėvę (20). Kadangi citoredukcinių operacijų rezultatai, kartu su ligos stadija diagnozės nustatymo metu, laikomi pagrindiniais prognostiniais ligos veiksniais, optimalus intervencijos laikas šiuo metu išlieka kontraversišku klausimu, o mokslinėje literatūroje vis dar diskutuojama galima neoadjuvantinės chemoterapijos nauda (44). Vienas iš metodų, galinčių padėti nustatyti kiaušintakių vėžio išplitimą ir taip apspręsti gydymo eiliškumą, - pilvaplėvės karcinomatozės indeksas (PCI, angl. *peritoneal cancer index*), plačiai naudojamas vertinant gastrointestinalinių karcinomų prognozę. Pastebėta, jog šis indeksas neigiamai susijęs su pirminės citoredukcinės operacijos rezultatais ir likutine liga, o esant aukštam PCI neoadjuvantinė chemoterapija gali padėti pagerinti operacijos rezultatus, nes po jos operacija atliekama esant mažesniai naviko tūriui ir ascitui bei geresnei bendrai pacientės būklei (45). Pagal Amerikos klinikinės onkologijos draugijos (ASCO, angl. *American Society of Clinical Oncology*) rekomendacijas (46), neoadjuvantinė chemoterapija turėtų būti taikoma III ar IV stadijos liga sergančioms moterims, turinčioms didelę operacinę riziką arba esant mažai optimalios citoredukcijos tikimybei, tačiau pirminis operacinis gydymas laikomas tinkamesniu, kai ši tikimybė didelė, o operacinė rizika priimtina.

Ankstyvų IA ir IB stadijos G1, G2 diferenciacijos laipsnio epitelinio kiaušidžių naviko atveju pacienčių prognozė gera ir adjuvantinė chemoterapija neatneša papildomos naudos bei nėra indikuotina. Adjuvantinis gydymas platinos pagrindo medikamentais dažniausiai skiriamas aukštesnio laipsnio navikų bei IC stadijos atveju ir visada, esant II stadijos ligai. Optimalus ciklų skaičius nėra nustatytas, tačiau tipiniu atveju skiriami 3-6 gydymo ciklai (6). Chemoterapinis gydymas taip pat turėtų būti skirtas pacientėms po pirminės citoredukcinės operacijos, esant išplitusiai ligai. Standartu laikomi 6 ciklai platinos pagrindo chemoterapija su platinos (karboplatinos arba cisplatinos) ir taksano (paklitakselio arba docetakselio) deriniu (6,20). Docetakselis gali būti pasirinktas pacientėms su stipria alergine reakcija paklitakseliui arba toms, kurioms pasireiškia ankstyva sensorinė neuropatija dėl mažesnio neurotoksiškumo, tačiau jo mielosupresinis poveikis stipresnis nei paklitakselio. Nors intraperitoninė chemoterapija asocijuojama su geresniu išgyvenamumu be progresijos bei bendru išgyvenamumu tiriant pacientes su optimaliai pašalintu III stadijos kiaušidžių naviku, ji plačiai nenaudojama dėl vis dar diskutuotinų pranašumų ir didesnio toksiškumo bei su kateteriu susijusių problemų (6). Taip pat aprašomi nauji gydymo metodai: kraujagyslių endotelio augimo faktoriaus inhibitoriai (VEGF–inhibitoriai), poli-adenozino difosfato ribozės polimerazės inhibitoriai (PARP inhibitoriai) ir imunoterapiniai preparatai (44).

IŠVADOS IR PASIŪLYMAI

- Nors klinikinis piktybinio kiaušintakio naviko pasireiškimas varijuoja, kaip dažniausi skundai išskiriami pilvo skausmas bei pakitusios makšties išskyros, tad svarbu nepamiršti šios ligos, tiriant pacientes su tokiais nespecifiniais skundais. Kliniškai ligą išskiria retai aptinkami, tačiau specifiniai Latzko triados ir *hydrops tubae profluens* sindromai.
- Navikui ir ypač pažengusiai jo stadijai būdingos padidėjusios vėžio žymenų CA-125 ir HE4 koncentracijos, kurių nustatymas svarbus ne tik ligos diagnostikai, bet ir jos vertinimui dinamikoje.
- Nors ultragarsas svarbus kaip plačiausiai prieinamas ir dažniausiai ginekologijoje naudojamas instrumentinis tyrimas, o kompiuterinė tomografija laikoma pirmu pasirinkimu pirminiam ligos stadijavimui, dėl aukštos minkštųjų audinių raiškos geriausia kiaušintakio naviko vaizdinimo priemone laikoma magnetinio rezonanso tomografija.

- Specifiniais radiologiniais požymiais laikomi “dešrelės” formos darinys, hidrosalpinksas ir intrauterinis skysčio susikaupimas. Nors nė vienas iš šių požymių nėra patognominis, aptikęs bent vieną jų gydytojas turėtų į diferencinę diagnostiką įtraukti piktybinį kiaušintakio darinį.
- Kadangi navikui būdingas aukšto intensyvumo signalas difuzijos sekoje bei žemos tariamojo difuzijos koeficiento vertės, šiuo metu taip pat plačiai tiriama difuzijos restrikcijos vertinimo reikšmė, tikintis šią tyrimo seką pritaikyti ne tik ligos diagnostikai, bet ir gydymo efektyvumo vertinimui.
- Galutinė ligos stadija nustatoma tik ištyrus operacijos metu gautą medžiagą histologiškai.
- Pagrindinis gydymo metodas - operacinis, siekiant kuo radikalesnio darinio pašalinimo. Dėl agresyvaus ligos pobūdžio esant G3-4 diferenciacijos laipsnio ar IC ir vėlesnės stadijos ligai po operacijos skiriamas adjuvantinis gydymas platinos pagrindo preparatais.

LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Rosenblatt KA, Weiss NS, Schwartz SM. Incidence of malignant fallopian tube tumors. *Gynecol Oncol*. 1989 Nov 1;35(2):236–9.
2. Stewart SL, Wike JM, Foster SL, Michaud F. The incidence of primary fallopian tube cancer in the United States. *Gynecol Oncol*. 2007 Dec 1;107(3):392–7.
3. Liao CI, Chow S, Chen L may, Kapp DS, Mann A, Chan JK. Trends in the incidence of serous fallopian tube, ovarian, and peritoneal cancer in the US. *Gynecol Oncol*. 2018 May 1;149(2):318–23.
4. Woolas R, Jacobs I, Davies PA, Leake J, Brown C, Grudzinskas JG, et al. What is the true incidence of primary fallopian tube carcinoma? *Int J Gynecol Cancer* [Internet]. 1994 Nov 1 [cited 2021 Dec 5];4(6). Available from: <https://ijgc.bmj.com/content/4/6/384>
5. Ma Z, Gao L, Li H, Li J, Zhang G, Xue Y. Clinical characteristics of primary Fallopian tube carcinoma: A single-institution retrospective study of 57 cases. *Int J Gynecol Obstet*. 2021;153(3):405–11.
6. Berek JS, Renz M, Kehoe S, Kumar L, Friedlander M. Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum: 2021 update. *Int J Gynecol Obstet*. 2021;155(S1):61–85.
7. Sumtsov DH, Gladchuk IZ, Kashtalian NM, Sumtsov GO. PRACTICAL MEANS OF PREOPERATIVE DIAGNOSTICS OF PRIMARY FALLOPIAN TUBE CANCER. *Wiadomosci Lek Wars Pol* 1960. 2021;74(2):282–7.
8. Höhn AK, Klagges S, Gläser A, Taubenheim S, Dornhöfer N, Einkenkel J, et al. Increase of fallopian tube and decrease of ovarian carcinoma: fact or fake? *J Cancer Res Clin Oncol*. 2021 Mar;147(3):911–25.
9. Bao L, Ding Y, Cai Q, Ning Y, Hu W, Xue X, et al. Primary Fallopian Tube Carcinoma: A Single-Institution Experience of 101 Cases: A Retrospective Study. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc*. 2016 Mar;26(3):424–30.
10. Akkaya E, Sancı M, Kulhan NG, Kulhan M, Nayki U, Nayki C, et al. Prognostic factors of primary fallopian tube carcinoma. *Contemp Oncol Poznan Pol*. 2018;22(2):99–104.
11. Ma Y, Duan W. Clinical and survival analysis of 36 cases of primary fallopian tube carcinoma. *World J Surg Oncol*. 2014 Oct 12;12:311.
12. Kalampokas E, Kalampokas T, Tourontous I. Primary fallopian tube carcinoma. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2013 Jul;169(2):155–61.
13. Sahu M, Sahoo PK, Sahu MC, Padhy RN. A case of bilateral primary fallopian tube carcinoma. *Asian Pac J Reprod*. 2014 Sep;3(3):249–52.

14. Lee MV, Katabathina VS, Bowerson ML, Mityul MI, Shetty AS, Elsayes KM, et al. BRCA-associated Cancers: Role of Imaging in Screening, Diagnosis, and Management. *RadioGraphics*. 2017 Jul 1;37(4):1005–23.
15. Manchana T, Phoolcharoen N, Tantbirojn P. BRCA mutation in high grade epithelial ovarian cancers. *Gynecol Oncol Rep*. 2019 Aug 13;29:102–5.
16. Walker JL, Powell CB, Chen L may, Carter J, Bae Jump VL, Parker LP, et al. Society of Gynecologic Oncology recommendations for the prevention of ovarian cancer. *Cancer*. 2015;121(13):2108–20.
17. Daly MB, Pilarski R, Berry M, Buys SS, Farmer M, Friedman S, et al. NCCN Guidelines Insights: Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian, Version 2.2017. *J Natl Compr Canc Netw*. 2017 Jan 1;15(1):9–20.
18. Michels KA, McNeel TS, Trabert B. Metabolic syndrome and risk of ovarian and fallopian tube cancer in the United States: an analysis of linked SEER–Medicare data. *Gynecol Oncol*. 2019 Nov;155(2):294–300.
19. Meczekalski B, Pérez-Roncero GR, López-Baena MT, Chedraui P, Pérez-López FR. The polycystic ovary syndrome and gynecological cancer risk. *Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol*. 2020 Apr;36(4):289–93.
20. Li S, Yu M, Bai W, Shi J, Di W. Long-term follow-up of 46 cases of primary fallopian tube carcinoma: a single institute study. *Ann Palliat Med*. 2021 Aug;10(8):9122135–9135.
21. Liu L, Xu X, Jia L, Wei M, Qian B, Wu Y, et al. Primary fallopian tube carcinoma--a retrospective analysis of 66 cases. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2015;36(2):161–7.
22. Shaaban AM, Rezvani M. Imaging of primary fallopian tube carcinoma. *Abdom Imaging*. 2013 Jun 1;38(3):608–18.
23. Kietpeerakool C, Suprasert P, Srisomboon J, Pantusart A. Primary Carcinoma of the Fallopian Tube: A Clinicopathologic Analysis of 27 Patients. 2005;88:6.
24. Hundal J, Lopetegui-Lia N, Rabitaille W. Fallopian tube cancer- challenging to diagnose but not as infrequent as originally thought. *J Community Hosp Intern Med Perspect*. 2021;11(3):393–6.
25. Hiensch R, Meinhof K, Leytin A, Hagopian G, Szemraj E, Epelbaum O. Clinically occult primary fallopian tube carcinoma presenting as a malignant pleural effusion. *Clin Respir J*. 2017 Nov;11(6):1086–90.
26. Eken MK, Kaygusuz EI, Temizkan O, İlhan G, Çöğendez E, Karateke A. Occult serous carcinoma of fallopian tube presenting as supraclavicular lymphadenopathy. *Taiwan J*

- Obstet Gynecol. 2016 Jun 1;55(3):450–2.
27. Sharma D, Vinocha A. Benign Ovarian Cysts with Raised CA-125 Levels: Do We Need to Evaluate the Fallopian Tubes? *J Lab Physicians*. 2020 Dec;12(4):276–80.
 28. Buamah P. Benign conditions associated with raised serum CA-125 concentration. *J Surg Oncol*. 2000 Dec;75(4):264–5.
 29. 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;12:28.
 30. Jacobs I, Oram D, Fairbanks J, Turner J, Frost C, Grudzinskas JG. A risk of malignancy index incorporating CA 125, ultrasound and menopausal status for the accurate preoperative diagnosis of ovarian cancer. *Br J Obstet Gynaecol*. 1990 Oct;97(10):922–9.
 31. Moore RG, McMeekin DS, Brown AK, DiSilvestro P, Miller MC, Allard WJ, et al. A novel multiple marker bioassay utilizing HE4 and CA125 for the prediction of ovarian cancer in patients with a pelvic mass. *Gynecol Oncol*. 2009 Jan;112(1):40–6.
 32. Rezvani M, Shaaban AM. Fallopian Tube Disease in the Nonpregnant Patient. *RadioGraphics*. 2011 Mar 1;31(2):527–48.
 33. Winarto H, Fernando D. Identifying features of primary fallopian tube carcinoma using magnetic resonance imaging. *Int Med Case Rep J*. 2017;10:213–7.
 34. Ma X, Huang X, Chen C, Ding Y. A Preliminary Report Requiring Continuation of Research to Confirm Fallopian Tube Adenocarcinoma: A Non-Experimental, Non-Randomized, Cross-Sectional Study. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res*. 2018 Jul 30;24:5301–8.
 35. Veloso Gomes F, Dias JL, Lucas R, Cunha TM. Primary fallopian tube carcinoma: review of MR imaging findings. *Insights Imaging*. 2015 Aug;6(4):431–9.
 36. Kitai S, Kiyokawa T, Tanaka YO, Onoue K, Takahashi H, Saitou M, et al. MRI findings for primary fallopian tube cancer: correlation with pathological findings. *Jpn J Radiol*. 2018 Feb;36(2):134–41.
 37. Mao XF, Hu CH, Hu S, Zhu YM, Zhao YY, Shen J. Magnetic resonance imaging features of fallopian tube carcinoma. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet*. 2015 Aug;130(2):204–6.
 38. Yang Y, Xiao Z, Liu Z, Lv F. MRI can be used to differentiate between primary fallopian tube carcinoma and epithelial ovarian cancer. *Clin Radiol*. 2020 Jun;75(6):457–65.
 39. Ma FH, Cai SQ, Qiang JW, Zhao SH, Zhang GF, Rao YM. MRI for differentiating primary fallopian tube carcinoma from epithelial ovarian cancer. *J Magn Reson Imaging*

- JMRI. 2015 Jul;42(1):42–7.
40. Cai SQ, Ma FH, Qiang JW, Zhao SH, Zhang GF, Rao YM. Primary fallopian tube carcinoma: correlation between magnetic resonance and diffuse weighted imaging characteristics and histopathologic findings. *J Comput Assist Tomogr.* 2015 Apr;39(2):270–5.
 41. van Leeuwen BL, Pruijm J, Gouw ASH, van der Zee AGJ, Slooff MJH, de Jong KP. Liver metastasis as a first sign of fallopian tube carcinoma and the role of positron emission tomography in preoperative diagnosis. *Scand J Gastroenterol.* 2002 Dec;37(12):1473–4.
 42. Horng HC, Teng SW, Huang BS, Sun HD, Yen MS, Wang PH, et al. Primary fallopian tube cancer: Domestic data and up-to-date review. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2014 Sep 1;53(3):287–92.
 43. Armstrong DK, Alvarez RD, Bakkum-Gamez JN, Barroilhet L, Behbakht K, Berchuck A, et al. Ovarian Cancer, Version 2.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2021 Feb 2;19(2):191–226.
 44. Stasenko M, Fillipova O, Tew WP. Fallopian Tube Carcinoma. *J Oncol Pract.* 2019 Jul 1;15(7):375–82.
 45. Nishikimi K, Tate S, Matsuoka A, Shozu M. Aggressive surgery could overcome the extent of initial peritoneal dissemination for advanced ovarian, fallopian tube, and peritoneal carcinoma. *Sci Rep.* 2020 Dec 4;10(1):21307.
 46. Wright AA, Bohlke K, Armstrong DK, Bookman MA, Cliby WA, Coleman RL, et al. 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;34(28):3460–73.

PRIEDAI

Priedas Nr. 1 Viešosios įstaigos Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų administracijos leidimas dėl klinikinių duomenų naudojimo baigiamajame darbe.



VIEŠOJI ĮSTAIGA
VILNIAUS UNIVERSITETO LIGONINĖ
SANTAROS KLINIKOS

ORIGINALAS NEBUS SIUNČIAMAS

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

2022-01-24 Nr. SR- 468
| 2021-12-14 Nr. GR-11140

egle.musteikyte@mf.stud.vu.lt

DĖL MOKSLINIO TYRIMO

VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikos sutinka, kad Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto VI kurso studentė **Eglė Musteikytė** rengdama mokslinį darbą „Piktybinis kiaušintakio navikas: klinikinis atvejis ir literatūros apžvalga“ būtų naudojami nuasmeninti prašyme pateiktų pacientų duomenys. Už studentui teikiamų duomenų apimtį ir konfidencialumo užtikrinimą atsakinga darbo vadovė D. Bartkevičienė.

Konfidencialios informacijos naudojimas turi būti užtikrintas.

Direktorius valdymui pavaduotoja
Farmacijai ir visuomenės sveikatai

Edita Kazėnaitė

G. Burneikaitė greta.burneikaite@santa.lt