

VILNIAUS UNIVERSITETAS

VILIUS RUDAITIS

**IŠPLITUSIO KIAUŠIDŽIŲ VĖŽIO *BRCA1/2* GENŲ MUTACIJŲ
ĮVAIROVĖ IR JŲ PROGNOZINĖ REIKŠMĖ LIGOS BERECDYVIAM
IR BENDRAJAM PACIENČIŲ IŠGYVENAMUMUI**

Daktaro disertacija

Biomedicinos mokslai, medicina (06B)

Vilnius, 2014

Disertacija rengta 2010–2014 m. Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Vidaus ligų, šeimos medicinos ir onkologijos klinikoje.

Mokslinis vadovas

prof. dr. Laimonas Griškevičius (Vilniaus universitetas, biomedicinos mokslai, medicina – 06 B)

Konsultantas

dr. Ramūnas Janavičius (Vilniaus universitetas, biomedicinos mokslai, medicina – 07 B)

Kalbos redaktorė

Gražina Pruskuvienė

„Pranašauti labai sunku. Ypač ateitį.“

Niels Bohr

TURINYS

SANTRUMPŲ SAŖAŠAS.....	7
LENTELIŲ IR PAVEIKSLŲ SAŖAŠAS.....	10
1. ĮVADAS	12
1.1. Darbo aktualumas.....	12
1.2. Darbo tikslas	15
1.3. Darbo uždaviniai.....	15
1.4. Ginamieji teiginiai.....	15
1.5. Darbo mokslinis naujumas	15
2. LITERATŪROS APŽVALGA	16
2.1. Literatūros paieška	16
2.2. Kiaušidžių piktybinių navikų epidemiologiniai ypatumai	16
2.3. Kiaušidžių epitelinių piktybinių navikų histologiniai tipai ir jų formavimosi teorijos.....	17
2.3.1. I tipo kiaušidžių epitelinių piktybinių navikų klinikiniai, molekuliniai ir genetiniai ypatumai	19
2.3.2. II tipo kiaušidžių epitelinių navikų klinikiniai, molekuliniai ir genetiniai ypatumai	21
2.3.3. Paveldimo kiaušidžių vėžio ypatumai – genetiniai veiksniai, turintys įtakos šiam vėžiui atsirasti	22
2.4. Klinikiniai veiksniai, turintys įtakos sergančiųjų išplitusiu kiaušidžių vėžiu pacienčių ligos berecidyviam laikotarpiui ir pacienčių išgyvenamumui	30
2.4.1. Chirurginio gydymo įtaka sergančiųjų išplitusiu kiaušidžių vėžiu ligos berecidyviam laikotarpiui ir pacienčių išgyvenamumui	30
2.4.2. I eilės chemoterapinio gydymo įtaka sergančiųjų išplitusiu kiaušidžių vėžiu ligos berecidyviam laikotarpiui ir pacienčių išgyvenamumui	34
2.4.2.1. Sisteminė (intraveninė) I eilės chemoterapija	34

2.4.2.3. Intraperitoninė ir sisteminė adjuvantinė chemoterapija	37
2.4.2.4. Biologinė (taikinių) terapija	40
2.4.3. Pacienčių amžiaus įtaka ligos berecidyviam laikotarpiui ir jų išgyvenamumui	42
2.5. Kiti veiksniai, darantys įtaką pacienčių, sergančių išplitusiu kiaušidžių vėžiu, ligos berecidyviam laikotarpiui ir jų išgyvenamumui	42
3. TYRIMO METODIKA	44
3.1. Perspektyvinio stebėsenos tyrimo apibūdinimas.....	44
3.2. Pacienčių atranka tyrimui	46
3.2.1. Pacienčių įtraukimo į tyrimą kriterijai	46
3.2.2. Pacienčių neįtraukimo į tyrimą kriterijai	46
3.2.3. Pacienčių pašalinimas iš klinikinio tyrimo	47
3.3. Kiaušidžių vėžio stadijos įvertinimas.....	47
3.4. Po operacijos likutinio naviko įvertinimo kriterijai (operacijos efektyvumo nustatymas).....	49
3.5. Pacienčių būklės pagal Jungtinę Europos onkologų grupę vertinimo kriterijai	49
3.6. Kiaušidžių epitelinių piktybinių navikų histologinių formų ir diferenciacijos nomenklatūra pagal Pasaulinės sveikatos organizacijos rekomendacijas	50
3.7. Navikų diferenciacijos laipsnio nustatymas	51
3.8. <i>BRCA1/2</i> genų mutacijų klasifikacija ir nustatymo metodika	51
3.9. Chemoterapinio gydymo metodika	55
3.10. Pacienčių stebėjimas.....	56
3.11. Statistinės duomenų analizės metodai	57
4. DARBO REZULTATAI.....	59
4.1. Pacienčių pasiskirstymas atsižvelgiant į klinikines-patologines charakteristikas.....	59

4.2. <i>BRCA1/2</i> genų mutacijų dažnis ir spektras	64
4.3. Tiriamosios grupės klinikinių ir paveldimų veiksnių įtaka berecidyviam ir bendrajam pacienčių išgyvenamumui.....	65
5. REZULTATŲ APTARIMAS.....	74
5.1. Pacienčių, sergančių išplitusiu kiaušidžių vėžiu, <i>BRCA1/2</i> genų mutacijų dažnis ir įvairovė	74
5.2. Bendrojo protėvio arba įkūrėjo mutacijos (angl. <i>founder mutation</i>).....	75
5.3. Klinikinių ir genetinių veiksnių svarba berecidyviam laikotarpiui bei bendrajam pacienčių išgyvenamumui	77
6. IŠVADOS	85
7. PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS	86
8. LITERATŪRA	87
9. MOKSLINIŲ PUBLIKACIJŲ IR PRANEŠIMŲ SĄRAŠAS DISERTACIJOS TEMA.....	103
10. PRIEDAI.....	105
PADĖKA	114

SANTRUMPŲ SĄRAŠAS

AGO-OVAR (vok. *der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie Studien Gruppe Ovarialkarzinoma*) – Vokietijos kiaušidžių vėžio gydymo grupė

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

AUC (angl. *area under the curve*) – plotas po kreive

BRAF (angl. *v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B*) – onkogenas

BRCA1/NRCA2 – genai, naviko slopikliai

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

ECOG (angl. *The Eastern Cooperative Oncology Group*) – Rytų jungtinė onkologijos grupė

EMA (angl. *European Medicines Agency*) – Europos vaistų agentūra

EORTC-GCG (angl. *European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Gynaecological Cancer Group*) – Europos organizacijos Vėžio tyrimo ir gydymo ginekologijos grupė

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

GOG (angl. *Gynecologic Oncology Group*) – Ginekologinės onkologijos grupė

G1 – gerai diferencijuotas navikas

G2 – vidutiniškai diferencijuotas navikas

G3 – blogai diferencijuotas navikas

HGVS (angl. *Human Genome Variation Society*) – Žmogaus genomo įvairovės draugija

HER2/neu (angl. *Human epidermal growth factor receptor 2*) – žmogaus epidermio augimo faktoriaus receptorius 2

ICON (angl. *International Collaborative Ovarian Neoplasm*) – Tarptautinis kiaušidžių navikų tyrimo projektas

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

MAPK/ERK (angl. *Mitogen-activated protein kinase*) – mitogeno aktyvinama kinazė

MITO-2 (angl. *Multicenter Italian Trials in Ovarian Cancer*) – Multicentrinis atsitiktinės atrankos tyrimas

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

pAkt (angl. *v-akt murine thymoma viral oncogene homolog 1*) – onkogenas

p27, p53 – genai, naviko slopikliai

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

PGR (angl. PCR; Polymerase chain reaction) – polimerazės grandininė reakcija

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

PI3K (angl. *Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase*) – fosfatidilinozitol3-kinazė

PKB (angl. *rac-beta serine/threoninekinase (protein kinase B)*) – serino / treanino kinazė (kinazės B baltymas)

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

PSO – Pasaulinė sveikatos organizacija

R0, R1, R2 – citoredukcijos naviką mažinančios operacijos laipsnis

RECIST (angl. *Response evaluation criteria in solid tumors*) – Solidinių navikų atsako į gydymą vertinimo kriterijai

SEER (angl. *Surveillance, Epidemiology and End Results*) – Stebėsena, epidemiologija ir rezultatai

SRS (angl. *Statistical analysis System*) – statistinės analizės sistema

STIC (angl. *Serous tubal intraepithelial carcinoma*) – kiaušintakio intraepitelinė neoplazija

SWOG (angl. *Southwest Oncology Group*) – Pietvakarių onkologų grupė

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

VEGF (angl. *Vascular endothelial growth factor*) – kraujagyslių endotelio augimo veiksnys

XPA (angl. *Xeroderma pigmentosum complimentation group A*) – pigmentinės kserodermos komplementacijos grupė A

LENTELIŲ IR PAVEIKSLŲ SĄRAŠAS

1 pav. Kiaušidžių vėžio histologinių tipų dažnumas.....	19
1 lentelė. Genai, susiję su paveldimo krūties ir kiaušidžių vėžio sindromais. .	23
2 lentelė. <i>BRCA1/2</i> genų tipai skirtingose populiacijose.	24
3 lentelė. <i>BRCA1/2</i> genų paplitimo sergant kiaušidžių vėžiu tyrimai.....	25
4 lentelė. Pacienčių išgyvenamumas priklausomai nuo to, ar nustatyta, ar nenustatyta <i>BRCA1/2</i> genų mutacijų.	27
5 lentelė. Likutinio naviko dydžio įtaka ligos berecidyviam laikotarpiui ir atokesiems gydymo rezultatams.	31
6 lentelė. Lyginamieji skirtingų gydymo režimų duomenys.....	39
2 pav. Tyrimo ir gydymo schema.....	44
7 lentelė. Kiaušidžių vėžio stadijos pagal TNM ir FIGO klasifikaciją.....	48
8 lentelė. Citoredukcinės operacijos vertinimo kriterijai.	49
9 lentelė. Pacienčių būklės vertinimas.	49
10 lentelė. Navikų diferenciacijos laipsnis.....	51
11 lentelė. RQ PGR reagentų kiekiai, naudoti atliekant vieną reakciją.	53
12 lentelė. Temperatūrinių ciklų programa.	53
3 pav. <i>BRCA1 c.4035delA</i> mutacijos atranka didelės skiriamosios gebos lydimosi analizės metodu (HRM) naudojant LightCycler 480 (LC480) termociklerį.....	54
4 pav. <i>BRCA1 c.4035delA</i> mutacijos sekotyros duomenys.	55
13 lentelė. Tiriamųjų pacienčių klinikinės-patologinės charakteristikos.....	59
5 pav. Šeiminis kiaušidžių-krūties vėžys anamnezėje, esant <i>BRCA1/2</i> genų mutacijų (A) ir nesant <i>BRCA1/2</i> genų mutacijų (B).	60
6 pav. Pacienčių, turinčių <i>BRCA1/2</i> genų mutacijų (A), ir pacienčių, kurioms nenustatyta <i>BRCA1/2</i> genų mutacijų (B), navikų histologiniai tipai.....	61
14 lentelė. Pacienčių pasiskirstymas pagal taikytą gydymą.....	62
7 pav. Pacienčių pasiskirstymas pagal taikytos chemoterapijos pobūdį.	63

8 pav. Pacienčių pasiskirstymas pagal naviko stadijas ir esant tam tikrai stadijai atliktas citoredukcinės operacijos.....	64
15 lentelė. <i>BRCA1/2</i> genų mutacijų spektras išplitusio kiaušidžių vėžio atvejais.	65
9 pav. Taikytų chemopreparatų derinių įtaka ligos berecidyviam (A) ir bendrajam (B) pacienčių išgyvenamumui.	66
10 pav. Citoredukcinės operacijos įtaka ligos berecidyviam (A) ir bendrajam (B) pacienčių išgyvenamumui.	67
11 pav. <i>BRCA1/2</i> genų mutacijų įtaka berecidyviam (A) ir bendrajam (B) pacienčių išgyvenamumui.	69
12 pav. <i>BRCA 1c.4035 delA</i> mutacijos įtaka berecidyviam (A) ir bendrajam (B) pacienčių išgyvenamumui.	69
13 pav. <i>BRCA1 c.4035 del</i> ir kitų <i>BRCA1/2</i> genų mutacijų įtaka berecidyviam (A) ir bendrajam (B) pacienčių išgyvenamumui.	71
17 lentelė. Pacienčių grupių, kuriose buvo nustatyta bendrojo protėvio <i>BRCA1/2</i> genų mutacijų, imtys atskirose šalyse.....	76
18 lentelė. Su vaistų, gydymo metodų ir prognozinių veiksnių tyrimais susijusių pagrindinių kriterijų palyginimas.	78

1. ĮVADAS

1.1. Darbo aktualumas

Remiantis Jungtinių Amerikos Valstijų (JAV) nacionalinio vėžio instituto programos „Stebėseną, epidemiologiją ir rezultatus“ (SEER; angl. *Surveillance, Epidemiology and End Results*) duomenimis, mirtingumas nuo kiaušidžių vėžio per pastaruosius keturis dešimtmečius praktiškai nesumažėjo, nors vadinamasis „karas moterų žudikui“ buvo paskelbtas būtent tuo metu [1]. Kitaip nei kiaušidžių vėžio, kitų moters lyties organų piktybinių navikų gydymo rezultatai dėl ankstyvosios diagnostikos suintensyvinimo ar sukurtų efektyvesnių gydymo metodų pagerėjo. Mirtingumas nuo piktybinių kiaušidžių navikų išlieka didžiausias tarp mirtingumo nuo moterų lyties organų piktybinių navikų. Europoje kiaušidžių vėžys sudaro 3 proc. visų moterų piktybinių navikų. Jis užima 10 vietą pagal piktybinių navikų dažnį moterų populiacijoje ir apie 5 vietą pagal mirtingumą nuo moterų piktybinių navikų. Bendrojoje populiacijoje 1 iš 72 moterų suseraga kiaušidžių vėžiu ir 1 iš 95 moterų miršta nuo šios ligos [2, 3]. Lietuvoje kiaušidžių vėžys, remiantis Lietuvos vėžio registro duomenimis, užima 3 vietą tarp moterų onkoginekologinių ligų [4]. Didžiosios dalies moterų kiaušidžių navikai, deja, ligos diagnozavimo metu būna jau išplitę. Net 3 iš 4 moterų nustatoma III ir IV ligos stadija.

Tyrimų duomenys rodo, kad ligos eiga nėra priklausoma vien tik nuo klasikinių prognozinių rodiklių, tokių kaip histologinis naviko tipas, naviko diferenciacija, ligos stadija ar gydymo tipas.

Daugiau nei prieš du dešimtmečius pastebėjus pacienčių, sergančių kiaušidžių piktybiniais navikais, ir jų artimųjų giminaičių bendrus piktybinių navikų dėsningumus, pradėti tirti paveldimi kiaušidžių vėžio rizikos veiksniai. Pirmieji genetiniai autosominiu dominantiniu būdu paveldimi pokyčiai nustatyti didelės vėžio rizikos naviko slopikliuose – *BRCA1/2* genuose [5, 6]. Literatūros duomenys dėl paveldimo kiaušidžių vėžio dažnio bendrojoje populiacijoje nėra vienareikšmiai. Iš pradžių buvo manoma, kad paveldimo kiaušidžių vėžio dažnis svyruoja nuo 2 iki 7 proc. [7]. Vėlesnėse publikacijose

nurodoma, kad paveldimo kiaušidžių vėžio dažnis siekia 30 proc. ir daugiau tarp visų epitelinių kiaušidžių piktybinių navikų atvejų [8]. Pastebėta, kad šio vėžio dažnis gali skirtis priklausomai nuo geografinio regiono, rasės ir etninės grupės [9–13].

Aktualus *BRCA1/2* genų mutacijų tyrimų klinikinis pritaikymas – tai pacienčių, sergančių kiaušidžių vėžiu, artimų giminaičių, turinčių šių mutacijų, ankstyvasis nustatymas ir prevencinių priemonių rekomendacija. Onkogenetiniai tyrimai ir gydytojo genetiko konsultacijos pradedamos nuo asmens (probando), kuriam jau yra diagnozuotas kiaušidžių ar krūties vėžys, nes yra didesnė tikimybė, kad tokiam asmeniui bus nustatyta geno mutacija ir tyrimai tokiu atveju bus daug informatyvesni ir pigesni. Nustačius žalingų mutacijų *BRCA1/2* genuose, galima efektyviai „užkirsti kelią“ galimam piktybiniam kiaušidžių ar krūties vėžiui (šie genai sąlygoja paveldimo kiaušidžių ir krūties vėžio atsiradimą arba šeiminį kiaušidžių ir krūties vėžio sindromą) atliekant profilaktines operacijas [14, 15]. Remiantis *C. Garcia* ir bendraautorijų duomenimis, kiaušidžių vėžio riziką mažinančių operacijų efektyvumą galima būtų gerokai padidinti, jeigu tiksliai žinotume *BRCA1/2* genų tipų variacijas tam tikrose populiacijose, o konsultuojančių gydytojų rekomendacijos būtų laiku perduodamos moteriai, turinčiai minėtų žalingų genų mutacijų [16]. Kai kuriose šalyse (pvz., Izraelyje) ir etninėse grupėse (pvz., aškenaziai), kuriose šių mutacijų aptinkama dažnai, fertileaus amžiaus sveikai moteriai, nustačius *BRCA1/2* genų mutacijų, yra siūloma atlikti preimplantacinį blastomerų *BRCA1/2* genų mutacijų tyrimą. Prieš penkerius metus toks siūlymas daugeliui asocijavosi su neetišku požiūriu į gyvybę, tačiau šiuo metu, atliekant pagalbinį apvaisinimą tam tikrose populiacijose, tai tampa normalios preimplantacinės paveldimų ligų genetinės analizės dalimi [17, 18].

Literatūros duomenys apie klinikinę *BRCA1/2* genų reikšmę yra kontroversiški – nuo visiškai bereikšmio iki ženkliai teigiamo poveikio ligos eigai prognozinio požiūriu. Svarbu pažymėti, kad iki šiol nėra stratifikuotas nė vienas klinikinis tyrimas, kurio metu būtų įvertinta *BRCA1/2* genų mutacijų

nustatymo svarba ligos eigai ir prognozei tarp moterų, sergančių kiaušidžių vėžiu.

Yra duomenų, kad pacienčių, kurių *BRCA1* genas yra mutavęs, gydymas platinos preparatais, kurie yra I eilės pasirinkimo chemopreparatai gydant kiaušidžių vėžį, yra efektyvesnis, palyginti su šių preparatų efektyvumu nesant minėto geno mutacijų [19]. Tai galima paaiškinti tuo, kad platinos preparatai sukelia DNR pažeidimus, taisomas klaidingai suporuotų DNR nukleotidų taisymo sistemos, kurios efektyvumas priklauso nuo *BRCA1* ir pigmentinės kserodermos komplementacijos grupės A (XPA; angl. *Xeroderma pigmentosum complimentation group A*) genų [20]. Būtina pažymėti, kad, vartojant platinos preparatus kartu su taksanais, gali atsirasti rezistentiškumas platinos preparatams, nes taksanai gali sumažinti platinos preparatų koncentraciją navikinės ląstelės viduje [21]. Yra iškelta hipotezė, kad tokias pacientes, matyt, reikia gydyti vien tik platinos preparatais ir taip išvengti taksanų sukeliama toksiškumo ir galimo rezistentiškumo platinos preparatams. Pastebėta svarbi tendencija, kad gydant pacientes, turinčias *BRCA1/2* genų mutacijų ir progresuojantį po gydymo platinos preparatais kiaušidžių naviką, klinikinis atsakas buvo didesnis į pegiliuotą doksorubiciną, o ne į dažniausiai taikomą topoizomerazės slopiklį topotekaną [22].

Gydant kiaušidžių vėžį ir toliau išlieka didžiulė chirurginio gydymo svarba. Ligos berecidyviam laikotarpiui ir pacienčių išgyvenamumui ypač svarbus likutinis pooperacinis naviko dydis. Šiuolaikinėse išplitusio kiaušidžių vėžio chirurginio gydymo rekomendacijose nurodoma, kad reikia siekti kuo didesnio operacijos optimalumo.

Nepaisant gausaus skaičiaus darbų, kuriuose tyrinėjama *BRCA1/2* genų vaidmuo krūties ir kiaušidžių kancerogenezėje, iki šiolei nėra pakankamai aiški šių genų įtaka ligos prognozei. Atsižvelgiant į tai, kad didžioji dalis kiaušidžių navikų diagnozuojama vėlyvųjų stadijų dėl ligos klinikinės eigos ypatumų ir ankstyvosios diagnostikos galimybių ribotumo, išplitusio kiaušidžių vėžio gydymas tiek pasaulyje, tiek Lietuvoje yra aktualia problema. Taigi svarbu įvertinti klinikinę ir paveldimų veiksnių svarbą ir tarpusavio sąveiką ligos eigai

siekiant optimizuoti taikomą gydymą. Šiame darbe tiriama *BRCA1/2* genų mutacijų svarba klinikinei išplitusio kiaušidžių vėžio eigai.

1.2. Darbo tikslas

Nustatyti *BRCA1/2* genų mutacijų dažnį ir jų įvairovę tarp pacienčių, sergančių išplitusiu kiaušidžių vėžiu, ir įvertinti šių mutacijų įtaką berecidyviam ir bendrajam jų išgyvenamumui.

1.3. Darbo uždaviniai

1. Nustatyti *BRCA1/2* genų mutacijų dažnį ir jų įvairovę tarp pacienčių, sergančių išplitusiais epiteliniais kiaušidžių piktybiniais navikais.
2. Identifikuoti dažniausiai pasitaikančią *BRCA1/2* genų mutaciją.
3. Įvertinti klinikinių ir genetinių veiksnių įtaką berecidyviam ir bendrajam pacienčių, sergančių išplitusiu kiaušidžių vėžiu, išgyvenamumui.

1.4. Ginamieji teiginiai

1. Vyraujančios arba bendrojo protėvio *BRCA1/2* genų mutacijos Lietuvoje skiriasi nuo kitų pasaulio šalių *BRCA1/2* genų mutacijų.
2. *BRCA1/2* genų mutacija yra nepriklausomas veiksnys, lemiantis geresnį berecidyvį išgyvenamumą sergant išplitusiais kiaušidžių piktybiniais navikais.
3. Citoredukcinės operacijos apimtis (optimalumas) turi įtakos berecidyviam ir bendrajam pacienčių išgyvenamumui.

1.5. Darbo mokslinis naujumas

1. Nustatyta išplitusiu kiaušidžių vėžiu sergančių pacienčių *BRCA1/2* genų mutacijų įvairovė ir vyraujančios *BRCA1/2* genų mutacijos.
2. Atliktas perspektyvinis stebėsenos tyrimas ir nustatyta *BRCA1/2* genų mutacijų bei klinikinių veiksnių įtaka berecidyviam ir bendrajam išgyvenamumui sergant išplitusiu kiaušidžių vėžiu.

2. LITERATŪROS APŽVALGA

2.1. Literatūros paieška

Literatūros šaltinių paieška atlikta naudojant PUBMED, MEDLINE, COCHRANE DATABASE elektroninės bibliografijos duomenų šaltinius. Duomenų ieškota literatūros šaltiniuose anglų kalba. Pagrindiniai paieškos žodžiai: *advanced ovarian cancer*, *BRCA1*, *BRCA2* genes, *cytoreductive surgery*, *epithelial ovarian cancer*, *ovarian breast cancer syndrome*, *SEER*, *targeted therapy in ovarian cancer* ir kt. Pavieniais atvejais naudotasi spausdintomis praktinėmis rekomendacijomis ir tarptautinių konferencijų santraukomis.

2.2. Kiaušidžių piktybinių navikų epidemiologiniai ypatumai

Sergamumo kiaušidžių vėžiu dažnumas skirtingose šalyse labai skiriasi. Europos šalyse sergamumas šia liga svyruoja nuo 6 iki 18 atvejų 100 000 moterų [2, 23], Lietuvoje kiaušidžių vėžys tarp kitų piktybinių navikų pagal dažnumą užima 6 vietą [4]. JAV ši liga pagal dažnumą yra 10 vietoje [1].

Remiantis JAV nacionalinio vėžio instituto piktybinių navikų SEER programos duomenimis, 64 proc. naujų vėžio atvejų nustatoma moterims nuo 45 iki 74 metų amžiaus [1]. Epiteliniais piktybiniais kiaušidžių navikais dažniausiai serga jaunesnio amžiaus moterys. Apie 15–20 proc. visų epitelinių kiaušidžių navikų sudaro ribinio ar žemo piktybinio potencialo navikai, kurie dažniausiai yra neagresyvios klinikinės eigos ir gydomi chirurginiu būdu. Šiais navikais serga 20–34 metų amžiaus moterys [23]. Invaziniai epiteliniai kiaušidžių piktybiniai navikai nustatomi 33–44 metų amžiaus moterims [24, 25].

Reikia pažymėti, kad moterų mirtingumas nuo kiaušidžių vėžio yra vienas didžiausių, palyginti su mirtingumu nuo kitų lyties organų piktybinių navikų. Mirtingumo nuo kiaušidžių vėžio dažnumas svyruoja nuo 6 iki 12 atvejų 100 000 moterų [1, 3]. Lietuvoje mirtingumas nuo kiaušidžių vėžio yra apie 12 atvejų 100 000 moterų [4]. Būtina atkreipti dėmesį ir į tą faktą, kad

apie 4–13 proc. piktybinių kiaušidžių navikų sudaro kitų organų metastaziniai navikai: skrandžio, storosios žarnos, krūties [26–29]. Didelį mirtingumą nuo kiaušidžių vėžio lemia tai, kad net 75 proc. moterų liga diagnozuojama tik III arba IV stadijos [3]. Taip yra dėl to, kad iš pradžių liga yra besimptomė. Simptomai išryškėja tada, kai kiaušidžių navikas apsisuka, plyšta, pradeda spausti gretimus dubens organus, deformuoja pilvo sieną. Visais kitais atvejais liga pasireiškia tik esant vėlyvosioms jos stadijoms, kada navikinės masės ar gausus laisvo skysčio kiekis pilvo ertmėje pradeda spausti vidaus organus ir sukelia žarnų nepraeinamumo simptomus, skausmo sindromą, išsekimą. Sergant kiaušidžių vėžiu absoliučia dauguma mirties atvejų yra nustatomi išplitę epiteliniai piktybiniai kiaušidžių navikai.

Remiantis įvairiomis statistinėmis duomenų bazėmis, 5 metų pacienčių išgyvenamumas, sergant išplitusiu kiaušidžių vėžiu, siekia apie 42 proc. Pažymėtina, kad pacienčių išgyvenamumo rezultatai, nepaisant naujų inovatyviųjų gydymo metodų, per pastaruosius keturis dešimtmečius pakito nežymiai, t. y. padidėjo nuo 33 iki 42 proc. [30]. Vienas pagrindinių veiksnių, sąlygojančių mažą pacienčių išgyvenamumo procentą, kaip jau minėta, yra tai, kad trims ketvirtadaliams pacienčių liga nustatoma III ir IV stadijos. Ir čia būtina pažymėti, kad, diagnozavus vėlyvosios stadijos kiaušidžių vėžį, pacienčių išgyvenamumas siekia 42 proc., o ankstyvojo kiaušidžių vėžio atveju atokieji pacienčių išgyvenamumo rodikliai siekia 90–98 proc. [24].

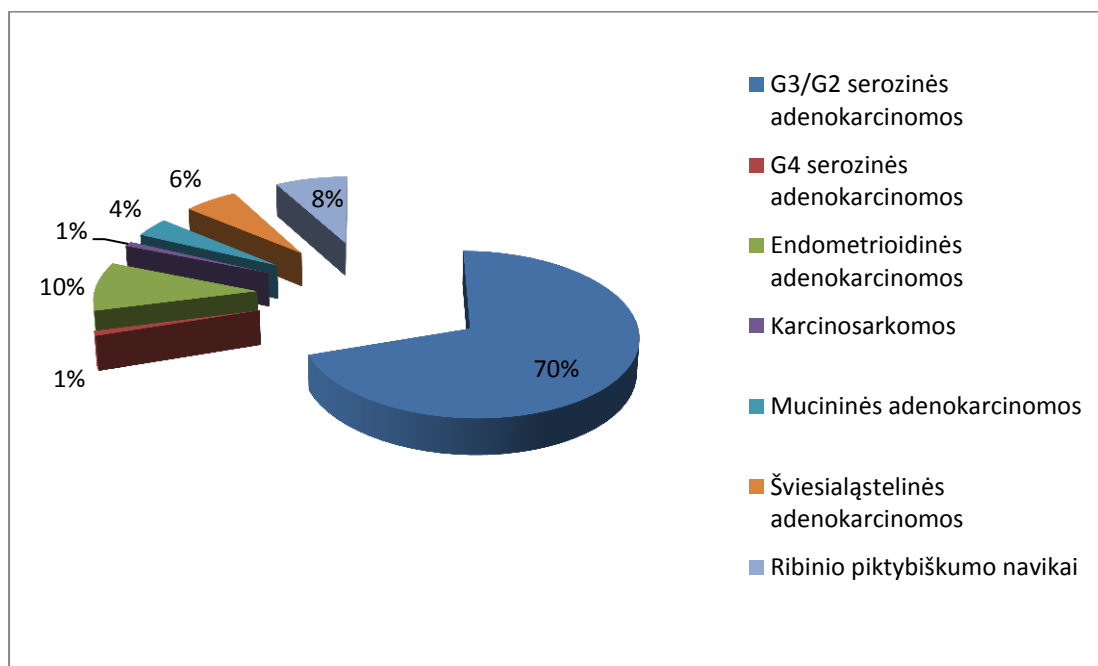
2.3. Kiaušidžių epitelinių piktybinių navikų histologiniai tipai ir jų formavimosi teorijos

Iki 2005–2008 metų buvo manoma, kad apie 90 proc. kiaušidžių vėžio atvejų išsivysto iš kiaušidę dengiančio celominio epitelio arba mezotelio. Tai epitelinių kiaušidžių piktybinių navikų grupė [31]. Ir tik apie 4–5 proc. sudaro neepitelinės kilmės navikai, kurie išsivysto iš germinogeninių ląstelių, lytinės drūžės ląstelių, o ypač retos formos – neepitelinės kilmės navikai, tokie kaip sarkomos arba lipocitų navikai [24, 32–35]. Neepiteliniai kiaušidžių piktybiniai navikai dažniausiai jaunosms pacientėms nustatomi ankstyvųjų ligos stadijų.

Tai dažniausiai vienos pusės kiaušidės piktybiniai navikai, kurie sėkmingai gydomi chirurginiu būdu arba derinant chirurginį gydymo būdą ir pooperacinę chemoterapiją.

Didžiausią dalį tarp kiaušidžių piktybinių navikų sudaro epiteliniai piktybiniai kiaušidžių navikai, tarp kurių apie 75 proc. epitelinių kiaušidžių piktybinių navikų atvejų yra seroziniai piktybiniai navikai. Mucininiai, endometrioidiniai, šviesiųjų ląstelių, Brennerio, nediferencijuoti ir neklasifikuojami piktybiniai navikai sudaro likusius 25 proc. epitelinio kiaušidžių piktybinių navikų atvejų (1 pav.). Reikia pažymėti, kad apie 15–20 proc. visų epitelinių kiaušidžių piktybinių navikų sudaro ribinio piktybiškumo arba žemo piktybinio potencialo navikai [36]. Tai dažniausiai visiškai bereikšmės klinikinės eigos navikai, gydomi chirurginiu būdu. Šie navikai išsivysto jaunesnio amžiaus pacientėms [37, 38].

2007 metais *Y. Lee* ir bendraautoriai bei *C. P. Crum* ir *R. Kurman* paskelbė, kad dalis epitelinių serozinių kiaušidžių piktybinių navikų vystosi ne iš tiesiogiai ją dengiančio celominio epitelio, bet iš metaplazuojančio kiaušintakį dengiančio stulpinio epitelio [39, 40]. 2010–2011 metais *R. Kurman* ir *M. Shih* pateikė dar vieną kiaušidžių vėžio išsivystymo teoriją, kurioje teigiama, kad serozinis kiaušidžių vėžys pradeda vystytis kiaušintakių fimbrijinio galo epitelyje ir tik po to implantuojasi į kiaušidės paviršiaus epitelį, o endometrioidinė ir šviesialąstelinė karcinomos vystosi iš endometrioidinių cistų ar ektopinio endometriumo (endometriozės) židinių. Mucininiai ir pereinamieji (Brennerio) piktybiniai navikai vystosi iš metaplazuojančio pereinamojo epitelio židinių kiaušintakio epitelio ir mezotelio jungties srityje. Šios naujos žinios davė impulsą svarbiems piktybinių kiaušidžių navikų prevencijos ir gydymo pokyčiams [41]. Įvertinus epidemiologinius tyrimus, kurių metu nagrinėta aplinkos, endokrininiai ir paveldimi veiksniai ir palyginti nauja *C. P. Crum* ir *R. Kurman* [40, 42] teorija, kiaušidžių piktybiniai navikai pagal galimą savo kilmę ir klinikinę eigą buvo suskirstyti į dvi grupes: I ir II tipo kiaušidžių piktybiniai navikai.



1 pav. Kiaušidžių vėžio histologinių tipų dažnumas (modifikuota pagal [43]).

2.3.1. I tipo kiaušidžių epitelinių piktybinių navikų klinikiniai, molekuliniai ir genetiniai ypatumai

I tipo kiaušidžių piktybiniai navikai (adenokarcinomos) yra gerai diferencijuoti seroziniai navikai, gerai diferencijuoti endometrioidiniai piktybiniai navikai, šviesialąsteliniai, mucininiai ir pereinamojo epitelio arba Brennerio piktybiniai navikai. Jų bendri bruožai yra tokie: jie lėtai auga, diagnozės nustatymo metu dažniausiai būna neišplitę už kiaušidės / kiaušidžių ribų ir yra gana stabilūs genetiškai. Šią grupę vienija vienas svarbus požymis – navikuose nenustatoma *p53* geno mutacijų. Papildomas svarbus grupės bruožas yra tas, kad dažniausiai šie navikai išsivysto iš tam tikrų gerai žinomų ikinavikinių darinių – endometrioidinių cistų, ribinio piktybiškumo navikų [44]. I tipo navikai sudaro apie 20–25 proc. visų kiaušidžių vėžio atvejų [37, 45].

Gerai diferencijuotų serozinių navikų vystymosi kelias prasideda dėl onkogenų *BRAF* (angl. *v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B*), *KRAS* (angl. *Kirsten-rous avian sarcoma*) ir *HER2/neu* (angl. *human epidermal growth factor receptor 2*) genų mutacijų [46]. Dėl šių mutacijų yra

aktyvinami augimo veiksnių signalai, kurie veikia proteino kinazių veiksnių receptorius (pvz., *HER2/neu*), kol galiausiai yra aktyvinamas *MAPK/ERK* (angl. *mitogen-activated protein kinase*) signalo perdavimo ląstelės branduoliui kelias, o tai sukelia navikinę transformaciją [47]. Mutacijos šiuose genuose yra praktiškai išskirtinė šių navikų „vizitinė kortelė“. Mutacijos pasireiškia labai anksti – jos randamos esant kiaušidžių ikivėžinių pakitimų [44]. Dėl to gerai diferencijuoto kiaušidžių vėžio vystymasis yra panašus į kolorektalinio vėžio laipsnišką vystymąsi, kai ikivėžiniai pakitimai progresuoja iki vėžio (adenokarcinoma) [48]. Šių genų mutacijų II tipo kiaušidžių navikuose beveik nerandama.

Endometrioidinėse adenokarcinomose 50 proc. atvejų nustatomos mutacijos naviko slopiklio *PTEN* (angl. *phosphatase and tensin homolog*) ir onkogeno *CTNNB1* (beta-kateninas) (angl. *catenin (cadherin-associated protein) beta 1*) genuose. Manoma, kad dėl jų poveikio ląstelės branduolyje išlieka didelis *beta* katenino kiekis, kas indukuoja *Cyclin-D1* ir kitus genus, dalyvaujančius inicijuojant ląstelės dalijimąsi [49, 50]. Tokio tipo kiaušidžių vėžio atveju nustatomos *beta* katenino sankaupos branduolyje siekia 80 proc. Normaliai *beta* kateninas vyrauja ląstelės membranoje. 2014 metais *M. K. McConechy* ir bendraautorai paskelbė 314 atvejų tyrimo rezultatus, kuriuose kiaušidžių endometrioidinėse karcinomose *PTEN* mutacijų buvo nustatyta rečiau nei to paties tipo gimdos kūno navikuose (17 proc. vs 67 proc., $p < 0,0001$), o *CTNNB1* geno mutacijų nustatyta dažniau kiaušidžių endometrioidinių adenokarcinomų nei gimdos kūno endometrioidinių karcinomų atvejais (53 proc. vs 28 proc., $p < 0,0057$ [51]).

Šviesiųjų ląstelių kiaušidžių navikuose vyrauja mutacijos, kurios reguliuoja fosfatidilinozitol3-kinazę (PI3K; angl. *phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase*). Todėl sutrinka specifinės serino / treanino kinazės (kinazės B baltymo) (AKT kitaip žinoma kaip PKB) (angl. *rac-beta serine/threoninekinase (protein kinase B)*) reguliacinis kelias, kontroliuojantis ląstelės proliferaciją. 2013 metais *S. Liu* ir bendraautorai paskelbė tyrimo, į kurį buvo įtraukti 62 pacientai, sergantys šviesiųjų ląstelių inkstų vėžiu,

rezultatus. Šiuose navikuose imunohistocheminiais metodais buvo tirta onkogenų PIK3CA, p-Akt bei genų slopiklių PTEN, p27 ir p53 baltymų raiška. Šio tipo navikams nebūdingos *KRAS*, *BRAF* mutacijos ir retos *PTEN* mutacijos. Naujų genų mutacijų, tokių kaip geno naviko slopiklio *ARID1A* (angl. *AT-rich interactive domain 1A*), svarba šviesiųjų ląstelių navikui išsivystyti yra tiriama [52, 53]. Manoma, kad ateityje tai būtų svarbu kuriant naujus gydymo metodus ar vertinant išgyvenamumo prognozes.

Mucininėms karcinomoms būdingos *KRAS* bei *HER2/neu* genų mutacijos, sukeliančios *MAPK/ERK* signalo aktyvinimą, dėl ko prasideda ląstelės neoplazinė transformacija.

2.3.2. II tipo kiaušidžių epitelinių navikų klinikiniai, molekuliniai ir genetiniai ypatumai

II tipo kiaušidžių navikai – blogai diferencijuotos serozinės adenokarcinomos, nediferencijuotos adenokarcinomos ir karcinosarkomos. Kitaip negu I tipo grupės kiaušidžių navikai, tai greitai „augantys“, agresyvia klinicine eiga pasižymintys navikai, dažniausiai nustatomi esant vėlyvosioms ligos stadijoms. Absoliučiai daugumai šių navikų nustatoma p53 baltymo raiška.

Didžioji dalis (apie 80–85 proc.) blogai diferencijuotų ir nediferencijuotų serozinių adenokarcinomų išsivysto dėl geno, koduojančio p53 baltymą, mutacijų [40, 54]. Išplitusių blogai diferencijuotų serozinių kiaušidžių adenokarcinomų atvejais somatinių mutacijų dažnis siekia apie 80 proc. Žinoma, kad normaliai, dėl tam tikrų veiksnių įvykus ląstelės pažaidai, jos branduolyje padidėja p53 baltymo kiekis, todėl ląstelės gyvybinis ciklas sustoja prieš DNR replikaciją – G1/S taške arba prieš mitozę – G2/M dalijimosi taške. Šis ląstelės ciklo dalijimosi sutrikdymas leidžia atlikti DNR pažaidų atitaisymą, dėl to nesusikaupia žalingų mutacijų. Jeigu DNR pažaida nepataisoma, toliau yra indukuojama ląstelės apoptozė. Ląstelėse, kurių p53 baltymą koduojantis genas yra defektyvus, dalijimosi ciklai vyksta nesant DNR

pažaidų atitaisymo. Taip kaupiasi DNR pažaidos, po kurių galiausiai prasideda ląstelės transformacija.

Kita dalis, apie 10–17 proc. blogai diferencijuotų serozinių kiaušidės adenokarcinomų, vystosi dėl mutacijų *BRCA1/2* genuose [55]. Mutacijų šiuose genuose yra daugeliu paveldimo kiaušidžių vėžio atvejų. Kaip jau minėta, *BRCA1/2* genai dalyvauja taisant dvigrandžių DNR pažaidas homologinės rekombinacijos būdu. Esant defektų šiuose genuose, DNR pažaidos ištaisomos mažiau efektyviais būdais, todėl sudaromos didesnės galimybės chromosomų nestabilumui atsirasti.

2.3.3. Paveldimo kiaušidžių vėžio ypatumai – genetiniai veiksniai, turintys įtakos šiam vėžiui atsirasti

Šiandien žinomi genai, dalyvaujantys formuojantis paveldimam kiaušidžių vėžiui, ir sindromai, susiję su paveldimu kiaušidžių vėžiu (1 lentelė).

1 lentelė. Genai, susiję su paveldimo krūties ir kiaušidžių vėžio sindromais.

Paveldimo vėžio sindromas bei naujai atrasti kiaušidžių vėžio genai	Genas (heterozigotinės mutacijos)	Mutacijų nešiotojų dažnis bendrojoje populiacijoje	Absoliuti kiaušidžių vėžio rizika moterims, proc.	Kiti navikai, susiję su paveldimo vėžio sindromu (rizika gyvenimo eigoje)	Paveldimo /šeiminio kiaušidžių vėžio dalis, proc.
Paveldimo krūties ir kiaušidžių vėžio sindromas	<i>BRCA1</i>	1 / 300	40–60	Krūties vėžys (65–85 proc.), priešinės liaukos vėžys	50
	<i>BRCA2</i>	1 / 800	10–30	Krūties vėžys (45–85 proc.), priešinės liaukos vėžys, kasos vėžys	30
Lyncho sindromas, II tipas	<i>MLH1</i> <i>MSH2</i> <i>MSH6</i> <i>PMS2</i> <i>EPCAM</i>	1 / 450	4–11	Storosios žarnos vėžys (30–70 proc.), endometriumo vėžys (30–60 proc.), skrandžio ir plonosios žarnos vėžys	2–4
Peutz-Jegerso sindromas	<i>STK11</i>	1 / 25000	20	Padidėjusi įvairių organų piktybinių navikų rizika	<1
Naujai atrasti genai, susiję su kiaušidžių vėžio rizika	<i>BRIP1</i> <i>PALB2</i> <i>RAD51C</i>	1 proc.	10	Krūties vėžys	<10
	<i>RAD51D</i>			Kasos vėžys	

BRCA1, *BRCA2*, *STK11*, *PALB2*, *BRIP1*, *RAD51C*, *RAD51D* – genai naviko slopikliai, *MLH1*, *SH1*, *MSH6*, *PMS2* – DNR pažeidimų taisymo sistemos genai, *EPCAM* – onkogenas.

Labiausiai ištirtas yra paveldimo krūties ir kiaušidžių vėžio sindromas, susijęs su *BRCA1/2* genų mutacijomis. Šie genai buvo atrasti apie 1990 metus, yra nustatyta šių genų lokalizacija (*BRCA1* genas lokalizuotas chromosomos 17q21 pozicijoje, *BRCA2* genas – 13q12.3 pozicijoje).

Toliau teikiami literatūros duomenys apie *BRCA1/2* genų tipų pasiskirstymą tarp skirtingų populiacijų (2 lentelė) bei *BRCA1/2* genų paplitimo sergant kiaušidžių vėžiu tyrimus (3 lentelė).

2 lentelė. *BRCA1/2* genų tipai skirtingose populiacijose.

Populiacija	<i>BRCA1/2</i> genų mutacijos tipas	Literatūros šaltinis
Afrikiečiai	E881X	[56]
Aškenaziai	185delA,188del11,5382insC	[57, 58]
Austrai	2795delA, C61G, 5382insC	[59]
Belgai	2804delAA, IVS5+3A>G	[60]
Olandai	Exon2del, exon13del, 2804delAA	[61]
Suomiai	3745delT,IVS11-2A>G	[62]
Graikai	5382insC	[63]
Italai	5083del19	[64]
Rusai	5382insC, 4153delA	[65]
Lenkai	300T>G,5382incC, C61G, 4153delA	[66]

3 lentelė. BRCA1/2 genų paplitimo sergant kiaušidžių vėžiu tyrimai.

Šalis	Tyrime dalyvavusių pacienčių skaičius	BRCA1/2 dažnis tirtoje grupėje, proc.	Genas	Tyrimo pobūdis (perspektyvinis retrospektyvinis)	Literatūros šaltinis
JAV	605 (aškenaziai)	35,2	BRCA1/2	Retrospektyvinis	[67]
JAV	232 pacientės, iš kurių 23 sirgo ribinio piktybiškumo kiaušidžių navikais	15	BRCA1/2	Perspektyvinis	[68]
JAV	120	3,3	BRCA1	Retrospektyvinis	[69]
JAV	107	1,9	BRCA1	Perspektyvinis	[70]
Norvegija	668 pacientės, iš kurių 478 sirgo epiteliniais kiaušidžių navikais, ir 190 – kiaušidžių ribinio piktybiškumo navikais	4	BRCA1 bendrojo protėvio mutacijos	Retrospektyvinis	[71]
Lenkija	205	9	BRCA1/2	Retrospektyvinis	[72]
Švedija	161	8	BRCA1/2	Perspektyvinis	[73]
Japonija	76	5,2	BRCA1	Retrospektyvinis	[7]
Pietų Afrikos Respublika	75 išskirtinai juodaodės pacientės	0	3 dažniausios BRCA1/2 mutacijos	Retrospektyvinis	[74]
Kinija	60	11,3	BRCA1/2	Retrospektyvinis	[75]
Mongolija	18	11	BRCA1 bendrojo protėvio mutacijos	Retrospektyvinis	[76]

Iš 3 lentelėje teikiamų duomenų matyti, kad paveldimas kiaušidžių vėžys sudaro nuo 3 iki 35 proc. visų kiaušidžių vėžio atvejų. Šio vėžio dažnis svyruoja priklausomai nuo populiacijos imties, kurioje buvo atliktas tyrimas, rasės, tautybės, amžiaus, tyrimo pobūdžio (retrospektyvinis ar prospektyvinis). Remiantis *T. Walsh* ir bendraautorių duomenimis, gautais perspektyviai ištyrus 360 įvairaus amžiaus pacienčių (nesant paveldimo vėžio anamnezėje), nustatyta, kad 18 proc. pacienčių turėjo defektyvių *BRCA1/2* mutacijų [77]. Papildomai ištyrus pacientes, kurioms nebuvo aptikta mutacijų *BRCA1/2* genuose, nustatyta, kad apie 6 proc. pacienčių turėjo įvairių smulkių taškinių mutacijų vidutinės rizikos genuose – *NBN*, *MRE11*, *RAD50*, *RAD51C*, *PALB2*, *BARD1*, *BRIP1* [77, 78]. Šių mutacijų reikšmė klinikinei ligos eigai dar nėra aiški.

BRCA1/2 genų reikšmė klinikinei kiaušidžių vėžio eigai yra pastarojo dešimtmečio nesibaigiančių diskusijų tema. 4 lentelėje pateikti tyrimai, kuriuose palygintas pacienčių išgyvenamumas esant mutacijų *BRCA1/2* genuose ir jų nesant.

4 lentelė. Pacienčių išgyvenamumas priklausomai nuo to, ar nustatyta, ar nenustatyta *BRCA1/2* genų mutacijų.

Tirtų pacienčių populiacija	Skaičius pacienčių, kurioms yra <i>BRCA1/2</i> genų mutacijų / nėra šių genų mutacijų (sporadinis kiaušidžių vėžys)	Išgyvenamumo arba išgyvenimo trukmės rezultatai: esant <i>BRCA1/2</i> genų mutacijų / nesant šių genų mutacijų (sporadinis kiaušidžių vėžys)	p esant mutacijai vs nesant mutacijos	Literatūros šaltinis
Žydų tautybės pacientės	229 / 549	3 metų išgyvenamumas 65 proc. / 52 proc.	<0,001	[79]
Žydų tautybės pacientės	88 / 101	5 metų išgyvenamumas 47 proc. / 22 proc.	0,004	[80]
Žydų tautybės pacientės	29 / 25	Vidutinė gyvenimo trukmė 91 mėn. / 54 mėn.	0,046	[81]
Žydų tautybės pacientės	27 / 71	Vidutinė gyvenimo trukmė 51 mėn. / 35 mėn.	Statistiškai nereikšminga	[82]
Šeiminis kiaušidžių vėžys ¹	30 / 100	5 metų išgyvenamumas 33 proc. / 23 proc.	Statistiškai nereikšminga	[83]
Šeiminis kiaušidžių vėžys	23 / 17	5 metų išgyvenamumas 40 proc. / 46 proc.	Statistiškai nereikšminga	[84]
Populiacinis tyrimas	23 / 200	4 metų išgyvenamumas 37 proc. / 12 proc.	0,17	[85]

p – patikimumo lygmuo.

¹ Tirtas tik *BRCA1* genas.

Remiantis šių tyrimų duomenimis, *BRCA1/2* genų mutacijų nustatymas turėjo teigiamą prognozinę reikšmę vertinant ją pagal ligos berecidyvį laikotarpį ir bendrąjį pacienčių išgyvenamumą. Reikia pažymėti, kad daugiau kaip 50 proc. visų atliktų tyrimų atvejais pacienčių išgyvenamumo rezultatų skirtumai buvo statistiškai nereikšmingi, didžioji dalis tyrimų atlikta įtraukiant žydų tautybės pacientės, kurioms buvo aiškios bendrojo protėvio mutacijos, ir 90 proc. tyrimų buvo atlikta retrospektyviai. Įvertinus įtraukimo į šiuos tyrimus kriterijus, nedideles imtis, retrospektyvų įtraukimo pobūdį, galima būtų manyti, kad tyrimai buvo šališki, nes į juos buvo įtraukiamos tik sėkmingiau gydomos pacientės. Šiuo metu yra baigti ir aprašyti du perspektyviniai didelių imčių tyrimai, kurių duomenimis, esant *BRCA1/2* genų mutacijų pacienčių išgyvenimo trukmė yra ilgesnė negu nesant šių genų mutacijų.

2008 metais A. Chetrit ir bendraautoriai paskelbė tyrimo, į kurį buvo įtraukta apie 800 aškenazių (žydų) tautybės pacienčių, rezultatus. Tyrėjai pažymėjo, kad tyrimas buvo perspektyvinis ir, remiantis šio tyrimo duomenimis, pacienčių, kurioms nustatyta *BRCA1/2* genų mutacijų, buvo ilgesnis ligos berecidyvius laikotarpis ir geresnis bendrasis išgyvenamumas [67]. Atsižvelgiant į reikšmingą tyrimo imtį, ilgą stebėjimo laikotarpį, perspektyvinę pacienčių atranką, abejoti šiais rezultatais būtų sunku. Vis dėlto, pastebėtini keli šio tyrimo aspektai. Atkreiptinas dėmesys į perspektyvinę tyrimo imtį: tie patys autoriai dar 2002 metais paskelbė perspektyvinį didelės imties (taip pat įtraukta apie 800 pacienčių) tyrimą dėl *BRCA1/2* genų dažnio ir jo įtakos pacienčių išgyvenamumui. Tyrimas buvo pradėtas dar 1994 metais. Patys autoriai pažymi, kad kiekvienai pacientei, sergančiai kiaušidžių vėžiu, buvo paimta kraujo ištyrta, tačiau jo tyrimai buvo atlikti tik po dvejų metų ir tik tų pacienčių, kurios buvo pakartotinai tyrėjų apklaustos ir sutiko dalyvauti tyrime [79]. Galima įtarti, kad atvyko tos pacientės, kurios geriau jautėsi, t. y. atvyko pacientės, gyvenančios ilgiau nesant ligos atkryčio, pacientės, kurių ligos klinikinė eiga buvo geresnė. Kita svarbi pastaba – buvo tirtos tik aškenazių tautybės pacientės dėl trijų bendrojo protėvio *BRCA1/2* genų mutacijų. Taigi 2008 metais paskelbtas tyrimas iš tikrųjų buvo beveik tas pats

2002 metais paskelbtas tyrimas, į kurį įtaukta naujų pacienčių. Atkreipiamas kitų tyrėjų dėmesys į *BRCA1/2* genų dažnumo dinamika šiuose tyrimuose: 26 proc. – 2002 metų tyrimo duomenimis ir 35 proc. – 2008 metų duomenimis. Šis tyrimas buvo plačiai aptartas dėl *BRCA1/2* mutacijų svarbos pacienčių, sergančių kiaušidžių vėžiu, išgyvenamumui. Po šio tyrimo vis daugiau pradėta kalbėti apie *BRCA1/2* genų mutacijų teigiamą reikšmę pacienčių išgyvenamumui. Siekiant objektyvizuoti *BRCA1/2* genų įtaką pacienčių ligos prognozei, atliktas ir paskelbtas didelės imties australų mokslininkų perspektyvinis tyrimas [86]. Jame dalyvavo dauguma Australijos vėžio gydymo centrų, pacientės į tyrimą buvo įtraukiamos nuo 2002 iki 2006 metų, vėliau stebėtos ilgiau nei 60 mėn. Tyrimo rezultatais abejoti nėra pagrindo – *BRCA1/2* genų mutacijų nustatymas turėjo teigiamą prognozinę reikšmę pacienčių išgyvenamumui, nes galimi šališkumo variantai buvo eliminuoti, t. y. tyrimą atliko įvairūs gydymo centrai, į tyrimą įtrauktos įvairaus amžiaus pacientės, nebuvo dominuojančios bendrojo protėvio *BRCA1/2* genų mutacijų įtakos, perspektyvi imtis ir t. t. Reikia dar pažymėti, kad į tyrimą buvo įtrauktos pacientės, sergančios visų stadijų kiaušidžių vėžiu, todėl *BRCA1/2* genų paplitimas buvo vertinamas visoje tirtoje populiacijoje, o ne didžiausios rizikos atkryčio atžvilgiu grupėje. Buvo vertintas pacienčių išgyvenamumas, o ne ligos berecidyvius laikotarpis. Kaip žinoma, pacienčių išgyvenamumui gali turėti įtakos daugiau veiksnių nei ligos berecidyviam laikotarpiui (amžius, operacijų skaičius, chemoterapijų skaičius ir t. t.), todėl atskirais atvejais tampa sunku nustatyti tikruosius veiksnius, reikšmingai sąlygojančius ligos eigą.

2.4. Klinikiniai veiksniai, turintys įtakos sergančiųjų išplitusiu kiaušidžių vėžiu pacienčių ligos berecidiviam laikotarpiui ir pacienčių išgyvenamumui

2.4.1. Chirurginio gydymo įtaka sergančiųjų išplitusiu kiaušidžių vėžiu ligos berecidiviam laikotarpiui ir pacienčių išgyvenamumui

Kiaušidžių vėžio operacinio gydymo principus nustatė žymus JAV gydytojas *J. V. Meigs* apie 1960 metus [87]. Vieną pirmųjų publikacijų apie po kiaušidžių vėžio operacijos likusio likutinio naviko reikšmę paskelbė *C. T. Griffiths* 1975 metais. Paskelbtas 102 pacienčių, sergančių II ir III stadijų kiaušidžių vėžiu, tyrimas, kuriame chirurginis gydymas nustatytas kaip svarbiausias veiksnys, darantis įtaką pacienčių išgyvenamumui. Atliktos analizės duomenimis, mažesnis nei 1,5 cm dydžio likutinis navikas ir buvo svarbiausias prognozinis veiksnys, lemiantis ilgesnį pacienčių išgyvenamumą [88].

Nepaisant didžiulio progreso gydant kiaušidžių vėžį, likutinio naviko reikšmė po operacijos išlieka svarbi. Atliekami tyrimai, kurių tikslas – nustatyti likutinio pooperacinio naviko dydžio reikšmę ligos berecidiviam laikotarpiui ir pacienčių išgyvenamumui.

5 lentelėje apžvelgti tyrimai, kuriuose buvo tirta likutinio naviko dydžio įtaka ligos berecidiviam laikotarpiui ir atokesiems pacienčių išgyvenamumo rezultatams.

5 lentelė. Likutinio naviko dydžio įtaka ligos berecidyviam laikotarpiui ir atokiesiems gydymo rezultatams.

Tyrimo pobūdis	Pacienčių skaičius	Išgyvenimo trukmės palyginimas esant optimaliai citoredukcijai ir neoptimaliai citoredukcijai	Likutinio naviko dydis	Literatūros šaltinis
Retrospektyvinis (metaanalizė)	6885	33,9 mėn. vs 22,7 mėn.	< 2cm (79 proc.) apie 1 cm (12 proc.) < 1cm (3,7 proc.)	[89]
3 perspektyvinių tyrimų analizė	3388	99,1 mėn. vs 36,2 mėn.	0 vs 1 ir > cm	[90]
Retrospektyvinis	259	61,3 mėn. vs 35,3 mėn.	1,0–2,0 cm	[91]
Retrospektyvinis	194	5 metų išgyvenamumas 44 proc. vs 17 proc.	<1	[92]

Iš 5 lentelėje teikiamų duomenų matyti svarbi tendencija – vėlesniųjų tyrimų duomenimis, siektino likutinio naviko dydis yra mažesnis, palyginti su ankstesniųjų tyrimų duomenimis. *R. E. Bristow* ir bendraautorių aprašytoje metaanalizėje likutinio pooperacinio naviko reikšmingumo lygmuo, turintis įtakos pacienčių išgyvenamumui, buvo 3 cm, o vėlesniuose tyrimuose likutinio naviko dydis buvo tik 1 cm arba net mikroskopinis [89]. Tokie netikslumai, aptinkami lyginant skirtingų autorių duomenis, skatina toliau tikslinti ir tirti likutinio naviko įtaką gydymo rezultatams, nustatyti likutinio naviko reikšmės sąsają su kitais klinikiniais veiksniais – pacientės amžiumi, ligos stadija, bendraja pacientės būkle, operacijos trukme ir pooperacinėmis komplikacijomis [93]. Remiantis atliktų tyrimų, kurių pagrindinis tikslas buvo nustatyti likutinio naviko reikšmę ligos bėrecidyvio laikotarpio trukmei ir pacienčių išgyvenamumui, rezultatais, šiuolaikinėse išplitusio kiaušidžių vėžio chirurginio gydymo rekomendacijose siūloma, kad po operacijos liktų tik mikroskopinis likutinis navikas. Kadangi tai dažnai yra pasiekama tik atliekant įvairių organų (ne tik vidinių genitalijų) rezekcines operacijas, tokios pacientės turi būti gydomos tik tretinio lygio daugiaprofilinėse gydymo įstaigose [94–97].

Pagrindinė idėja, dėl kurios tiek pastangų ir tiek rizikingų veiksmų reikia atlikti siekiant visiškai sunaikinti naviką, yra ta, kad paliekant tik mikroskopinį naviką, kuriame yra didesnis kiekis proliferuojančių ląstelių, atsiranda didesnė tikimybė, jog toks navikas bus jautresnis chemoterapijai, nes mechaniškai pašalinama navikinė masė, blogai aprūpinta deguonimi, kurioje yra nesidalijančių ląstelių, rezistentiškų chemoterapijai arba galiausiai tapsiančių tokiomis [98, 99].

Pooperacinės komplikacijos yra neatsiejamos nuo chirurginio gydymo. Dalis jų nereikšmingai pailgina pacienčių buvimą stacionare, kita dalis pablogina pacienčių būklę, neleidžia toliau tęsti chemoterapijos, žymiai pablogina pacienčių gyvenimo kokybę. Dėl šių priežasčių būtina individualizuoti chirurginio gydymo apimtį atliekant išplėstines citoredukcines (naviką mažinančias) operacijas [100]. *W. Cliby* ir bendraautoriai prieš

planuojant operacinį gydymą pasiūlė išskirti didelės rizikos pacientės, kurioms, tikėtina, atlikta išplėstinė operacija galbūt sutrumpins ligos bėrecidyvį laikotarpį ir bendrąjį pacienčių išgyvenamumą [101]. Autorių nuomone, vyresnėms nei 75 metų amžiaus pacientėms sergant išplitusiu kiaušidžių vėžiu (III, IV stadija) ir esant didelei rizikai pacientei taikyti narkozę (ASA \geq 3) bei žemam priešoperaciniam bendrojo baltymo kiekiui (\leq 30 g/l), reikėtų vengti išplėstinių operacijų [93, 102]. Tokioms pacientėms galima iš pradžių atlikti priešoperacinę chemoterapiją, vėliau – mažiau traumuojantį, organus tausojantį chirurginį gydymą. Tenka pripažinti, kad šiuo metu nėra predikcinių aspektu patvirtintų gairių, leidžiančių dar prieš pradėdant gydymą nuspręsti, ar pirminė operacija yra teisingas gydymo pradžios pasirinkimo būdas.

Planuoti išplėstinį chirurginį gydymą atsižvelgiant vien tik į amžių nėra teisinga, todėl, daugelio autorių nuomone, reikia naudoti ir kitus anksčiau minėtus (bendrasis baltymas, mitybos indeksas ir kt.) kintamuosius, kurie padeda parinkti optimalią gydymo taktiką. Kita vertus, negalima užmiršti, kad aukščiausios kokybės operacinis gydymas ir aukščiausios kokybės chemoterapija yra svarbiausi veiksniai, sąlygojantys pacienčių išgyvenamumą. Vokietijos kiaušidžių vėžio gydymo grupė (AGO-OVAR; vok. *der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie Studien Gruppe Ovarialkarzinoma*) atliko Vokietijos ligoninėse chirurgiškai gydytų pacienčių analizę, kurios metu išryškėjo, kad daugelis pacienčių buvo gydytos atliekant suboptimalias operacijas [103]. Motyvai, kodėl atliktas didelis kiekis neoptimalių operacijų, labai įvairūs, tačiau daugelis jų yra subjektyvūs, pavyzdžiui, pacientės amžius, jos bendroji fizinė būklė, gretutinės ligos. Šie gydytojų sprendimai, priimti remiantis emocijomis, o ne objektyviais tyrimais (pvz., konkretus bendrojo baltymo kiekis, konkreti amžiaus riba, tam tikras mitybos indeksas, kūno masės indeksas, specifinės gretutinės ligos) turėjo didelės įtakos pacienčių išgyvenamumui [104].

Apie prognozę, sąlygotą pirminės operacijos apimties, pateikė informacijos ir kiti tyrėjai [105–107]. Remiantis jų gautais rezultatais,

pacienčių amžius, bendroji jų būklė ir citoredukcinė operacija buvo reikšmingi prognozuojant sergančiųjų kiaušidžių vėžiu išgyvenamumą.

2.4.2. I eilės chemoterapinio gydymo įtaka sergančiųjų išplitusiu kiaušidžių vėžiu ligos berecidyviam laikotarpiui ir pacienčių išgyvenamumui

2.4.2.1. Sisteminė (intraveninė) I eilės chemoterapija

Nesigilinant į kiaušidžių vėžio chemoterapijos ištakas, moderniosios chemoterapijos pradžia buvo 1996 metai, kai Ginekologinės onkologijos grupė (GOG; angl. *Gynecologic Oncology Group*) paskelbė atsitiktinės atrankos lyginamojo tyrimo duomenis apie neoptimaliai operuotų pacienčių, sergančių išplitusiu kiaušidžių vėžiu, gydymo paklitakselio ir cisplatinos deriniu geresnius rezultatus, nei iki tol buvusio standartinio gydymo (cisplatinos ir ciklofosfamido deriniu) [108]. Cisplatinos ir paklitakselio derinys buvo pasirinktas todėl, kad remiantis anksčiau minėtu tyrimu ligos berecidyvio laikotarpio trukmė buvo ilgesnė (18,1 mėn., vs 13,6 mėn., $p=0,001$), visiškas klinikinis atsakas – didesnis (54 vs 32 proc.) bei gyvenimo trukmė – ilgesnė (38 mėn., vs 24 mėn., $p=0,001$) cisplatinos ir paklitakselio grupėje, palyginti su atsaku į gydymą cisplatinos ir ciklofosfamido grupėje [109, 110]. Tyrimas sulaukė nedaug pastabų iš kitų ekspertų tik dėl pacienčių išgyvenamumo analizės. Manoma, kad šiai analizei didelės įtakos turėjo ne tik I eilės chemoterapiniai vaistai, bet ir po to taikyti įvairūs gydymo metodai (pakartotinės operacijos, II ir III eilės chemoterapija, paliatyvusis gydymas) [111]. Remiantis šiuo ir vėliau publikuotais tyrimais, adjuvantinės (pooperacinės) chemoterapijos gairėse esant išplitusiam kiaušidžių vėžiui rekomenduojama I eilės chemoterapijos metu skirti 6 ciklus paklitakselio ir karboplatinos derinio [108, 112–115]. Šios rekomendacijos yra pagrįstos dviejų didelių imčių tyrimų rezultatais. Atliekant minėtus tyrimus, buvo palygintos chemoterapijos schemų – cisplatinos ir paklitakselio derinio bei cisplatinos ir ciklofosamido derinio – efektyvumas. Cisplatina dėl savo didelio

toksiškumo buvo pakeista karboplatina. Vėlesnių tyrimų duomenimis, pakeitus šiuos vaistus pagerėjo pacienčių tolerancija chemoterapijai, bet efektyvumas išliko toks pat [116]. Remiantis 4-osios konferencijos, vykusios 2010 metais Vankuveryje (Kanada) kiaušidžių vėžio gydymo klausimu, sutarimu, standartinis adjuvantinis gydymas turėtų būti 6 ciklai paklitakselio (po 175 mg/m²) ir karboplatinės pagal AUC 5,0–7,5 (angl. *area under the curve*) kas 3 savaites [94, 117].

Pacientes, netoleruojančias gydymo pagal tokią schemą, galima gydyti karboplatina kartu su pegiliuotu liposominiu doksorubicinu. Efektyvumas, remiantis multicentrinio atsitiktinės atrankos tyrimu (MITO-2; angl. *Multicenter Italian Trials in Ovarian Cancer*), yra toks pat kaip ankščiau minėto tyrimo, tačiau sunkių šalutinių reakcijų buvo mažiau. Kadangi atlikto tyrimo pagrindinis tikslas buvo įvertinti ligos berecidyvio laikotarpio trukmę ir šalutines reakcijas, o ne pacienčių išgyvenamumą, šių vaistų derinys yra dažniausiai taikomas kaip II eilės gydymo schema arba tais atvejais, kai pacientės netoleruoja I eilės chemoterapijos (paklitakselio ir karboplatinės) [118].

2.4.2.2. Neoadjuvantinė sisteminė chemoterapija

Vertinant I eilės chemoterapinio gydymo efektyvumą ir saugumą, būtina pažymėti ir neseniai publikuoto EORTC-GCG (angl. *European Organization for Research and Treatment of Cancer – Gynaecological Cancer Group*) klinikinio tyrimo rezultatus. Tyrimą koordinavo Liuvono (Belgija) ligoninėje dirbantis *I. Vergote* su kolegomis. Į tyrimą buvo įtrauktos pacientės, sergančios išplitusiu kiaušidžių vėžiu. Jos buvo perspektyviai atrinktos atsitiktinės atrankos principu prieš pradėdant gydymą. Vienai daliai pacienčių taikyta priešoperacinė (neoadjuvantinė) chemoterapija, o vėliau atliktas chirurginis gydymas, po kurio buvo tęsiama adjuvantinė chemoterapija. Kita dalis pacienčių buvo gydoma standartiniu būdu – chirurginis gydymas ir adjuvantinė chemoterapija. Remiantis gautais tyrimo rezultatais, pacienčių, kurioms taikyta neoadjuvantinė chemoterapija ir vėliau atliktas operacinis

gydymas, ligos berecidyvius laikotarpis ir pacienčių bendrasis išgyvenamumas buvo tokie patys kaip ir pacienčių, gydytų įprastiniu būdu, tačiau pooperacinių komplikacijų buvo kur kas mažiau [105]. Kilo klausimas, kodėl visoms pacientėms negalima būtų taikyti neoadjuvantinės chemoterapijos. Pagrindinis tyrėjas turėjo išsamiai paaiškinti, kad teigiamas tokio gydymo efektas pasireiškė tik didelės rizikos grupės pacientėms, t. y. sergančioms IIIC ir IV stadijų vėžiu pacientėms, kurioms buvo neįmanoma atlikti optimalios citoredukcijos arba tokio tipo operacija būtų susijusi su didelėmis pooperacinėmis komplikacijomis ir, tikėtina, didesniu pacienčių pooperaciniu mirštamumu. Tai buvo pacientės, kurių metastazinis pilvo ertmės navikas buvo 5–10 cm dydžio. Pacientės, turėjusios 2–5 cm dydžio naviko metastazes pilvaplėvėje arba dubens ir prieaortiniuose limfmazgiuose, net nebuvo įtrauktos į šį tyrimą, nes, nepaisant to, kad buvo tokia pati IIIC ligos stadija, tokių pacienčių ligos eiga buvo daug geresnė nei ankščiau aprašytų pacienčių atvejais [119]. Tai reiškė, kad pacienčių, kurioms nebuvo atlikta citoredukcinė operacija išpjaunant visą matomą naviką, po neoadjuvantinės chemoterapijos buvo tokios pat ligos berecidyvio laikotarpio ir išgyvenamumo prognozės kaip ir iš karto optimaliai išoperuotų pacienčių, tačiau jų pooperacinio gyvenimo kokybė buvo geresnė [120, 121].

Reikia pažymėti, kad šis tyrimas buvo pradėtas po kiaušidžių vėžio gydymo strategijų kūrėjų *R. E. Bristow* ir *D. Chi* iš JAV atliktos neoadjuvantinio kiaušidžių vėžio gydymo metaanalizės [122]. Jų atliktos retrospektyvinės analizės duomenimis, neoadjuvantinis gydymas turėjo neigiamos įtakos ligos berecidyviam laikotarpiui ir pacienčių išgyvenamumui. JAV kolegų skeptiškumui dėl neoadjuvantinės chemoterapijos nenusileido ir Belgijos mokslininkai, kurie 2010 metais žurnale „*Gynecologic Oncology*“ paskelbė straipsnį apie neoadjuvantinės chemoterapijos taikymo indikacijas sergant išplitusiu kiaušidžių vėžiu. Straipsnis, išvertus į lietuvių kalbą, buvo pavadintas „Neoadjuvantinė chemoterapija gydant išplitusį kiaušidžių vėžį. Kokių dar įrodymų reikia norint įtikinti JAV onkologus ginekologus?“ [120]. Nors *L. Vergote* ir bendraautorių atliktas tyrimas buvo ir yra skeptiškai

vertinamas JAV mokslininkų, šiuo metu *L. Vergote* ir bendraautorių gydymo metodas yra rekomenduojamas (bent Europos Sąjungos šalyse) pacientėms, sergančioms nerezektabiliu III ir IV stadijų kiaušidžių vėžiu [105, 123]. Toliau pateikiame Liuvono (Belgija) universiteto ligoninės neoadjuvantinei chemoterapijai atlikti siūlomas indikacijas, kai:

- navikas apsupa viršutinę mezenterinę arteriją > nei 2 cm, ar (ir) navikas yra *v.porta hepatis* užpakaliniame paviršiuje;
- yra dauginių metastazių kepenų parenchimoje arba naviko metastazių už pilvo ribų (išskyrus ingvinalinius ir viršraktikaulinius limfmazgius);
- pacientės amžius daugiau nei 80 metų ir atlikti optimalios citoredukcijos negalima dėl gretutinių ligų;
- yra gausių, smulkių susiliejančių naviko metastazių ant žarnyno serozos, dėl ko turi būti pašalinama > nei 1,5 m. žarnyno;
- optimali citoredukcija yra sunkiai įgyvendinama (numatoma operacija truks daugiau nei 4 val., reikės daugiau nei 1 žarnos rezekcijos, pacientės sunki terapinė būklė).

2.4.2.3. Intraperitoninė ir sisteminė adjuvantinė chemoterapija

Intraperitoninė chemoterapija –adjuvantinės chemoterapijos rūšis, kai chemoterapiniai vaistai – paklitakselis ir cisplatina – pro specialų kateterį suleidžiami į pilvo ertmę. Vaistai leidžiami su gausiu skysčio kiekiu normotermijos sąlygomis. Kartu su intraperitoniniu vaistų leidimu vaistai taip pat yra leidžiami į veną. Gydymas kartojamas 6 ciklus, jeigu tai leidžia pacientės būklė ir nėra šio gydymo sukeltų komplikacijų. Intraperitoninės chemoterapijos efektyvumas gydant išplitusį kiaušidžių vėžį buvo tiriamas daug metų. Pirmojo III fazės tyrimo rezultatus paskelbė *D. S. Alberts* ir bendraautoriai 1996 metais [124]. Tirti pasirinkti vaistai buvo cisplatina ir ciklofosfamidai. Pacienčių išgyvenamumas buvo geresnis intraperitoninės chemoterapijos grupėje; berecidyvis laikotarpis šio tyrimo metu nebuvo

stebimas. 2006 metais publikuoti JAV tyrimo *GOG 172* duomenys. Šiame tyrime buvo naudojamas paklitakselis, cisplatina ir karboplatina. Gydomo rezultatai buvo žymiai geresni intraperitoninės chemoterapijos cisplatinos pagrindu grupėje nei sisteminės intraveninės chemoterapijos grupėje. JAV nacionalinis vėžio institutas kartu su *GOG* atliko atsitiktinės atrankos intraperitoninės chemoterapijos tyrimų metaanalizę. Pagrindiniai trys tyrimai, kurių metu buvo palygintas intraveninės chemoterapijos ir intraperitoninės / intraveninės chemoterapijos efektyvumas, yra parodyti 6 lentelėje. Visų tyrimų metu gauti rezultatai buvo geresni intraperitoninės chemoterapijos grupėje. Remiantis šia metaanalize, JAV nacionalinio vėžio instituto buvo kreiptasi į ginekologų onkologų visuomenę skatinant taikyti šį gydymą kaip optimaliai išoperuoto išplitusio kiaušidžių vėžio gydymo standartą. Deja, nuo šio pranešimo praėjo daugiau nei 7 metai, tačiau ir toliau tai retai taikomas I eilės chemoterapinis gydymas. Reikia pažymėti tai, kad Europos Sąjungos šalys yra gerokai skeptiškesnės šio gydymo atžvilgiu, nei JAV. Matyt, taip yra todėl, kad toks gydymas yra sunkiai toleruojamas ir dažnai pacientės jo neįstengia užbaigti. 6 lentelėje aprašyta, kiek procentų pacienčių toleravo tokį agresyvų gydymą. Tokia gydymo metodika, remiantis atliktų tyrimų rezultatais, yra efektyviausia gydant išplitusį, optimaliai išoperuotą kiaušidžių vėžį, tačiau tai daugiausia nepageidaujamų reakcijų ir komplikacijų sukeliantis gydymas. Dar keli šio metodo trūkumai – intraperitoninio kateterio naudojimo ypatumai (turi būti apmokytas gydytojas, kuris atlieka citoredukcinę operaciją), kateterio išėmimo kaštai bei būtina chemoterapeutų ir ypač slaugytojų, leidžiančių vaistus į pilvo ertmę, aukšta kvalifikacija [125, 126]. Todėl daugelis gydytojų renkasi mažiau kenksmingą, pritaikytą atskirai pacientei (individualizuotą) gydymo metodą.

R. E. Bristow ir bendraautorių palyginamoji kaštų analizė parodė, kad intraperitoninis / intraveninis chemoterapinių vaistų suleidimas yra apie 57 proc. brangesnis nei jų suleidimas tik į veną. Skirtumas susidarė todėl, kad intraperitoninis / intraveninis chemoterapinių vaistų suleidimas dažniausiai atliekamas stacionaro sąlygomis [127].

6 lentelė. Lyginamieji skirtingų gydymo režimų duomenys.

Pacienčių skaičius	Gydymo režimas	Ligos berecidivis laikotarpis, mediana iv / ip vs iv	Išgyvenamumas, mediana iv / ip vs iv	P	Pacienčių tolerancija gydymui	Literatūros šaltinis
546	Ciklofosfamido 600 mg/m ² į veną + cisplatinos 100 mg/m ² intraperitoniškai (iš viso 6 ciklai) vs ciklofosfamido į veną 600 mg/m ² + cisplatinos 100 mg/m ² į veną (iš viso 6 ciklai)	nėra duomenų	49 vs 41	0,02	58 proc. abiejų grupių pacienčių baigė visus 6 ciklus	[124]
462	Karboplatinos 9 pagal AUC į veną + paklitakselio 135 mg/m ² į veną + cisplatinos 100 mg/m ² intraperitoniškai vs paklitakselio 135 mg/m ² į veną + cisplatinos 75 mg/m ² į veną	50 vs 28	63 vs 52	0,01	18 proc. pacienčių intraperitoninės chemoterapijos grupėje toleravo tik 2 ciklus tokio gydymo	[128]
416	1-oji diena – į veną paklitakselio 135 mg/m ² /24 val.+2-oji diena – intraperitoniškai cisplatinos 100 mg/m ² + 8-oji diena intraperitoniškai paklitakselio 60 mg/m ² vs 1-oji diena – į veną paklitakselio 135 mg/m ² /24 val. + 2-oji diena – į veną 75 mg/m ² cisplatinos	24 vs 19	67 vs 50	0,03	49 proc. intraperitoninės chemoterapijos grupėje toleravo tik <3 ciklus tokio gydymo	[129]

p – patikimumo lygmuo, iv / ip – vaistai buvo leidžiami į veną ir intraperitoniškai, iv – vaistai buvo švirksčiami į veną.

2.4.2.4. Biologinė (taikinių) terapija

Biologinės (taikinių) terapijos gydant kiaušidžių vėžį ištakomis galima laikyti 1997 metus, kai *S. Yamamoto* ir bendraautorai paskelbė tuo metu revoliucinius tyrimo duomenis apie tai, kad kiaušidžių navikų, kuriuose kraujagyslių endotelio augimo veiksnio (VEGF; angl. *vascular endothelial growth factor*) receptoriai yra gausiau išreikšti, prognozė žymiai blogesnė vertinant pagal ligos berecidyvį laikotarpį ir bendrąjį pacienčių išgyvenamumą. Pirmiausia mokslininkai pastebėjo, kad ištyrus 110 pacienčių serozinės kiaušidžių karcinomos turėjo daug didesnę VEGF receptorių kiekį nei ribinio piktybiškumo ar kiti kiaušidžių navikai. Tyrėjų nuomone, tai gali būti patikimas ligos prognozinis rodiklis [130]. Buvo pastebėta, kad po naviko pašalinimo VEGF žymiai sumažėdavo, todėl preliminariai buvo siūloma laikytis nuomonės, kad tai gali būti vienas iš kiaušidžių vėžio gydymo eigos priežiūros veiksnys. Vėlesni tyrimai parodė, kad VEGF stimuliuoja angiogenezę esant ankstyvosioms kiaušidžių vėžio stadijoms bei didina ir greitina kiaušidžių ląstelių transformaciją, didina organizmo kraujagyslių, tarp jų ir pilvaplėvės kraujagyslių, pralaidumą, dėl to vystosi ir progresuoja ascitas [131, 132]. Tyrimai baigėsi vaisto, galinčio veikti šiuos receptorius, sukūrimu. Pirmieji literatūros šaltiniai apie VEGF receptorių slopiklio bevacizumabo efektyvumo tyrimus gydant įvairių lokalizacijų piktybinius navikus buvo publikuoti apie 2002 metus [133–136]. Vėlesni preklininiai tyrimai parodė, kad I klasės VEGF slopiklis sinergiškai sąveikauja su citotoksiais preparatais, kartu naikina naviko metastazes pilvaplėve dengtuose organuose [137]. Pirmasis III fazės kliniškas, placebo kontroliuojamas, perspektyvinis, atsitiktinės atrankos, dvigubai aklas (GOG 0218) šio vaisto įtakos gydant kiaušidžių vėžį tyrimas buvo paskelbtas 2011 metais. *R. A. Burger* ir bendraautorai aprašė tyrimo, kuriame dalyvavo 1873 pacientės, rezultatus. Buvo tiriami I eilės adjuvantinės chemoterapijos vaistų deriniai, kartu papildomai į gydymo schemas įjungiant ir VEGF slopiklį bevacizumabą. Dėl tirtų derinių poveikio, ligos berecidyvio laikotarpio trukmė buvo daugiau nei 4 mėnesiais ilgesnė nei berecidyvio laikotarpio trukmė kontrolinėje grupėje.

Tačiau teigiamas bevacizumabo efektas reiškęsi tik neoptimaliai išoperuotų, t. y. didelės naviko recidyvavimo ar progresavimo rizikos pacienčių grupėje ir tik toje pacienčių tiriamojame grupėje, kurioje gydymas bevacizumabu buvo tęsiamas iki 15 mėn. po adjuvantinės chemoterapijos taikymo [138, 139]. Vokiečių ginekologų AGO-OVAR ir tarptautinė grupės (ICON; angl. *International Collaborative Ovarian Neoplasm*) paskelbė atsitiktinės atrankos III fazės atviro tyrimo rezultatus, gautus taikant bevacizumabą kartu su karboplatina ir paklitakseliu kiaušidžių vėžio atveju [140]. Ligos berecidyvio laikotarpio trukmė buvo ilgesnė įtraukus į gydymo schemą bevacizumabą, palyginti su ligos berecidyvio laikotarpio trukme gydant pacientes karboplatina ir paklitakseliu. Tyrime dalyvavo 1 528 pacientės. Teigiamas bevacizumabo poveikis pasireiškė tik didelės rizikos (išlieka likutinis navikas po citoredukcinės operacijos) pacienčių grupėje. Nepaisant to, kad minėtų tyrimų metu buvo taikytos nevienodos bevacizumabo dozės, skyrėsi gydymo trukmė, tačiau remiantis būtent šiais tyrimais 2011 metų pabaigoje Europos vaistų agentūra (EMA; angl. *European Medicines Agency*) patvirtino bevacizumabą kaip I eilės vaistą gydant kiaušidžių vėžį. Kiek vėliau, 2013 metais, JAV visaapimantis nacionalinis vėžio tinklas (NCCN; angl. *National Comprehensive Cancer Network*) atnaujino kiaušidžių vėžio gydymo gaires ir rekomendavo bevacizumabą kaip vieną I pasirinkimo vaistą išplitusiam kiaušidžių vėžiui gydyti [25]. 2014 metais *D. A. Mehta ir J. W. Hay* atlikta taikinių terapijos ir adjuvantinės chemoterapijos gydymo ekonominės naudos analizė (angl. *analysis of cost effectiveness*) parodė, kad šio preparato naudojimas pagal GOG 0218 tyrimo metodikas yra ekonomiškai nenaudinga. Ekonomiškai naudingesnis gydymo režimas būtų, ICON 7 tyrimo duomenimis, skiriama 2 kartus mažesnė bevacizumabo dozė [141].

2.4.3. Pacienčių amžiaus įtaka ligos berecidyviam laikotarpiui ir jų išgyvenamumui

Biologinis pacienčių amžius – vienas iš veiksnių, tiriamų dėl prognozinės svarbos ligos berecidyviam laikotarpiui ir pacienčių išgyvenamumui. Daugelyje iš anksčiau minėtų tyrimų buvo analizuojama, kokią prognozinę įtaką (teigiamą ar neigiamą) turi amžius vertinant pacienčių išgyvenamumą. Deja, tyrimai turėjo tuos pačius pasikartojančius trūkumus – jie buvo retrospektyviniai, amžius niekada nebuvo tiriamas kaip pagrindinis veiksnys, lemiantis ligos berecidyvį laikotarpį ir pacienčių išgyvenamumą [100, 107, 142].

1993 metais *D.S. Alberts* ir bendraautoriai paskelbė Pietvakarių onkologų grupės (SWOG; angl. *Southwest Oncology Group*) atlikto tyrimo rezultatus apie 342 pacienčių, sergančių išplitusiu kiaušidžių vėžiu, biologinio amžiaus prognozinę vertę pacienčių išgyvenamumui. Tiek pagal vienaveiksnę, tiek pagal daugiaveiksnę analizę didesnis nei 65 metų amžius buvo nepriklausomas blogesnio pacienčių išgyvenamumo veiksnys. Atlikta analizė, kitaip nei daugelis kitų, buvo perspektyvinė [143].

Retrospektyvinę analizę, vadovaudamasi tais pačiais kriterijais kaip ir *D. S. Alberts* aprašytame tyrime, po 5 metų paskelbė italų mokslininkų grupė [106]. Visgi reikia pažymėti, kad pacientės biologinio amžiaus tiesioginę įtaką ligos berecidyviam laikotarpiui ir pacienčių išgyvenamumui sunku nustatyti. Dėl vyresnio amžiaus ir su tuo susijusių gretutinių ligų pacientės dažnai nėra gydomos standartiniais metodais. Tokioms pacientėms mažinamos chemoterapinių vaistų dozės, mažinamas chemoterapijos ciklų skaičius, dažniau atliekamos neoptimalios citoredukcinės operacijos [144, 145].

2.5. Kiti veiksniai, darantys įtaką pacienčių, sergančių išplitusiu kiaušidžių vėžiu, ligos berecidyviam laikotarpiui ir jų išgyvenamumui

Yra nustatytas ryšis tarp pirminę chirurginę intervenciją atliekančio gydytojo specializacijos ir tolesnio sėkmingo sergančiųjų išplitusiu kiaušidžių

vėžiu gydymo. Taip yra todėl, kad jeigu pirminę operaciją atlieka akušeris ginekologas, turintis ilgametę patirtį onkologijoje, bus daug didesnė tikimybė, kad pacientei bus atlikta optimali citoredukcija, objektyvus naviko išplitimo įvertinimas, bus laikomasi patvirtintų piktybinių ligų gydymo standartų [97]. *M. E. Carney* ir bendraautorai atliko 848 pacienčių, sirgusių kiaušidžių vėžiu, išgyvenamumo analizę. Iš šios analizės matyti, kad pacientės, sirgusios išplitusiu kiaušidžių vėžiu, išgyveno žymiai ilgiau, jeigu jos buvo operuotos akušerio ginekologo, turinčio ilgametę patirtį onkologijoje [146]. Nėgana to, 2009 metais *R. E. Bristow* ir bendraautorai paskelbė straipsnį apie tai, kokią įtaką ligos berecidyvio laikotarpio trukmei, pacienčių gyvybei turėjo ne tik operuojančio gydytojo pasirinkimas, bet ir ligoninės, kur buvo gydoma pacientė, pasirinkimas. Buvo nustatyta, kad pacientės rizika mirti ligoninėje sumažėja iki 69 proc., jeigu ją operuoja chirurgas, kuris atlieka ne mažiau kaip 10 išplėstinių citoredukcinių operacijų per metus. Tokie pat duomenys yra ir tada, kai pacientė gydoma įstaigoje, kur operacijos, atliekamos gydant kiaušidžių vėžį, yra dažnos [147].

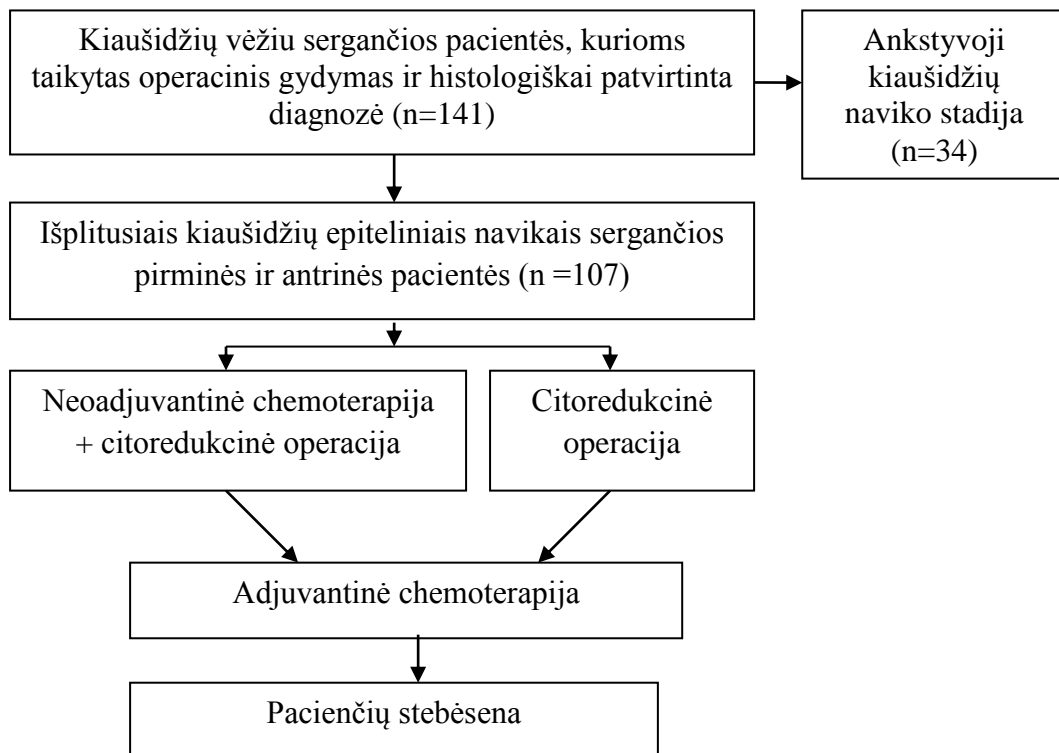
3. TYRIMO METODIKA

3.1. Perspektyvinio stebėsenos tyrimo apibūdinimas

Perspektyvinis stebėsenos tyrimas atliktas Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Vidaus ligų, šeimos medicinos ir onkologijos klinikoje. Į tyrimą įtrauktos 107 pacientės, kurios buvo konsultuotos ir stebėtos Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų Konsultacinėje poliklinikoje ir gydytos Ginekologijos bei Onkologijos-chemoterapijos skyriuose.

Tyrimo protokolą įvertino ir patvirtino Vilniaus regioninis biomedicininis tyrimų etikos komitetas 2010-12-08 d., Nr.158200-12-271-64 (1 priedas).

Tyrimo ir gydymo schema teikiama 2 paveiksle.



2 pav. Tyrimo ir gydymo schema.

Į tyrimą buvo įtrauktos sergančios išplitusiu epiteliniu kiaušidžių piktybiniu naviku pacientės, kurioms šis navikas nustatytas pirmą kartą ir pacientės, kurioms buvo atlikta citoredukcinė (naviko masę mažinanti arba visiškai pašalinanti) operacija ir kurios atvyko toliau gydytis į Vilniaus

universiteto ligoninę Santariškių klinikas, turėdamos visus duomenis apie buvusią operaciją, jos atlikimo optimalumą, tikslų naviko išplitimo laipsnį, operacijos trukmę bei naviko histologinį tipą. Taip pat įtrauktos pacientės, atvykusios konsultuotis dėl tolesnės gydymo taktikos atsiradus recidyvui ar ligai progresuojant. Šios pacientės turėjo duomenis ne tik apie prieš tai buvusią operaciją, bet ir taikytą pooperacinę chemoterapiją.

Pacientėms, kurioms atlikus radiologinį ištyrimą, diagnostinę laparoskopiją arba diagnostinę laparotomiją buvo nustatomas toks ligos išplitimas, kad optimalios operacijos nebuvo galima atlikti, iš pradžių buvo atliekama priešoperacinė chemoterapija ir tik po dviejų ar trijų neoadjuvantinės chemoterapijos ciklų – citoredukcinė operacija.

Visoms pacientėms po operacijos buvo taikyta adjuvantinė chemoterapija. Chemoterapijos schemas buvo dvi: karboplatinės ir paklitakselio derinys arba cisplatinės ir ciklofosfamido derinys. Skirtingos gydymo schemas pasirinktos, nes dalis anksčiau operuotų ir gydytų pacienčių buvo gydytos cisplatina ir ciklofosfamidu ir tik vėliau, ligai atsinaujinus, kreipėsi į Vilniaus universiteto ligoninę Santariškių klinikas ir buvo įtrauktos į tyrimą.

Pacientėms, pasirašiusioms rašytinį sutikimą dalyvauti tyrime „*BRCA* genų mutacijos dažnio ir prognozinės reikšmės nustatymas gydant ligones, sergančias išplitusiu kiaušidžių vėžiu“, iš rankos periferinės venos buvo paimta kraujo. Iš kraujo plazmoje cirkuliuojančių leukocitų išskirta genomine DNR ir ištirta dėl *BRCA1/2* genų mutacijų.

Atliekant tyrimą vertinamas pacienčių amžius, naviko histologinis tipas, berecidyvus išgyvenamumas, optimalios citoredukcinės operacijos apimtis, neoadjuvantinės chemoterapijos dažnis, chemoterapijos tipas (karboplatina / paklitakselis ar cisplatinė / ciklofosfamidas) bei *BRCA1/2* genų tyrimo laikotarpis, praėjęs nuo pirminės kiaušidžių vėžio diagnozės nustatymo.

3.2. Pacienčių atranka tyrimui

3.2.1. Pacienčių įtraukimo į tyrimą kriterijai

Į tyrimą įtrauktos pacientės:

- sergančios IIIA, IIIB, IIIC, IV stadijos epiteliniu kiaušidžių piktybiniu naviku;
- sergančios recidyvavusiu arba progresuojančiu išplitusiu epiteliniu kiaušidžių piktybiniu naviku, jeigu yra medicininiai dokumentai apie pirmą kartą nustatyto naviko histologinį tipą, operacijos apimtį, citoredukcijos laipsnį (R0, R1, R2), operacijos laiką ir operavusio chirurgo specializaciją (akušeris ginekologas bei akušeris ginekologas, turintis darbo patirtį onkologijoje, ar pilvo chirurgas);
- kurių būklė pagal ECOG (angl. *The Eastern Cooperative Oncology Group*) – 0, 1, 2, 3 balai;
- kurioms galima polichemoterapija platinos preparatais.

3.2.2. Pacienčių neįtraukimo į tyrimą kriterijai

Į tyrimą neįtrauktos pacientės, kurioms:

- nėra indikuotina adjuvantinė polichemoterapija (ECOG-4, vyresnės nei 80 metų);
- sergančios recidyvavusiu arba progresuojančiu išplitusiu epiteliniu kiaušidžių piktybiniu naviku, jeigu trūko medicininių duomenų apie pirmą kartą nustatyto naviko histologinį tipą, operacijos apimtį, citoredukcijos laipsnį (R0, R1, R2), operacijos laiką ir operavusio chirurgo specializaciją;
- nustatyti ribinio piktybiškumo kiaušidžių navikai;
- nustatyti mucininiai kiaušidžių piktybiniai navikai;
- nustatyti metastaziniai kiaušidžių navikai;
- nustatyti neepiteliniai piktybiniai kiaušidžių navikai:
 - ✓ lytinės drūžės navikai;
 - ✓ germinogeniniai piktybiniai navikai;

- ✓ kiaušidžių sarkomos;
- ✓ kiaušidžių karcinosarkomos.

3.2.3. Pacienčių pašalinimas iš klinikinio tyrimo

Pacientės iš klinikinio tyrimo pašalintos, jeigu:

- paaiškėjo, kad pacientė negali būti gydoma platinos ar kitų vaistų deriniu;
- paaiškėjo, kad histologinis naviko tipas yra priskiriamas prie neįtrauktinų į tyrimą naviko tipų;
- nebuvo duomenų apie pacientės tolesnę stebėjimą;
- atsisakė toliau dalyvauti tyrime.

3.3. Kiaušidžių vėžio stadijos įvertinimas

Kiaušidžių vėžio stadija nustatoma naudojantis FIGO (angl. *International Federation of Gynecology and Obstetrics*) ir TNM (angl. *tumor, node, metastazes*) klasifikacija [148] (7 lentelė).

7 lentelė. Kiaušidžių vėžio stadijos pagal TNM ir FIGO klasifikaciją.

TNM	FIGO	Naviko išplitimo apibūdinimas
Tx		Pirminio naviko neįmanoma įvertinti.
T0		Pirminio naviko nėra.
T1		Navikas yra tik kiaušidėse ar kiaušidėje.
T1a	IA	Navikas yra vienoje kiaušidėje; kapsulė nepažeista, ascitiniame skystyje ar pilvaplėvės nuoplovoje piktybinių ląstelių nėra.
T1b	IB	Navikas apribotas dviejų kiaušidžių; kapsulė nepažeista; ascitiniame skystyje ar pilvaplėvės nuoplovoje piktybinių ląstelių nėra.
T1c	IC	Navikas vienoje ar abiejose kiaušidėse, yra bent vienas iš šių pažeidimų: kapsulė pažeista, navikas ant kiaušidės paviršiaus, yra piktybinių ląstelių ascitiniame skystyje ar pilvaplėvės nuoplovoje.
T2		Navikas apima vieną ar abi kiaušides ir išplitęs mažajame dubenyje.
T2a	IIA	Yra išplitimas ir (arba) implantacija į gimdą ir (arba) kiaušintakį; pilvaplėvės nuoplovoje piktybinių ląstelių nėra.
T2b	IIB	Yra išplitimas į kitus mažojo dubens audinius; pilvaplėvės nuoplovoje piktybinių ląstelių nėra.
T2c	IIC	Yra išplitimas mažajame dubenyje; pilvaplėvės nuoplovoje ar ascite yra piktybinių ląstelių.
T3		Navikas yra vienoje ar abiejose kiaušidėse esant histologiškai patvirtintomis metastazėmis pilvaplėvėje už mažojo dubens ribų ir (arba) metastazėmis sritiniuose limfmazgiuose. Esant kepenų kapsulės metastazių liga priskiriama III stadijai.
T3a	IIIA	Navikas fiksuotas dubenyje, vienoje ar abiejose kiaušidėse, nėra metastazių limfmazgiuose, tačiau yra mikroskopinių naviko metastazių pilvo ertmę išklojančioje pilvaplėvėje, už dubens srities arba histologiškai patvirtintų naviko metastazių ant plonųjų žarnų serozos ar pasaito.
T3b	IIIB	Navikas yra vienoje ar abiejose kiaušidėse, nėra metastazių limfmazgiuose, tačiau yra makroskopinių iki 2 cm dydžio naviko metastazių pilvo ertmę išklojančioje pilvaplėvėje.
T3c	IIIC	Makroskopinės >2cm pilvaplėvės metastazės ir (arba) yra naviko metastazių sritiniuose limfmazgiuose.
M1	IV	Yra metastazių kepenų, blužnies parenchimoje, pleuroje, plaučiuose, ne pilvo ertmės limfmazgiuose. Esant hidrotoraksui reikia citologiškai įrodyti, kad skystyje yra navikinių ląstelių, tik tuomet galima šį atvejį priskirti IV ligos stadijai.

3.4. Po operacijos likutinio naviko įvertinimo kriterijai (operacijos efektyvumo nustatymas)

Citoredukcijos (naviką mažinančios operacijos) laipsnį nustatydavo operavęs akušeris ginekologas ir tai pažymėdavo operacijos protokole simboliais R0, R1, R2. Jei pacientė buvo operuota kitoje įstaigoje, tokiu atveju tyrėjas nustatydavo šiuos parametrus remdamasis dokumentacija apie likutinę ligą (8 lentelė).

8 lentelė. Citoredukcinės operacijos vertinimo kriterijai.

Citoredukcinės operacijos laipsnis	Citoredukcinės operacijos laipsnio apibūdinimas
R0	Po operacijos nėra matomo ar palpuojamo likutinio naviko – optimali citoredukcija.
R1	Po operacijos liko likutinis navikas iki 2 cm dydžio – suboptimali citoredukcija.
R2	Po operacijos liko didesnis nei 2 cm dydžio likutinis navikas – neoptimali citoredukcija.

3.5. Pacienčių būklės pagal Jungtinę Europos onkologų grupę vertinimo kriterijai

Pacienčių būklė buvo vertinta pagal Rytų jungtinės onkologų grupės (ECOG; angl. *The Eastern Cooperative Oncology Group*) kriterijus (9 lentelė) [149].

9 lentelė. Pacienčių būklės vertinimas.

Laipsnis	Pacientės būklės pagal ECOG kriterijų apibūdinimas
0	Visiškai fiziškai aktyvi, galinti atlikti visus iki ligos galėtus atlikti veiksmus
1	Negali sunkiai dirbti, tačiau gali atlikti lengvus darbus (namų ruošos, biuro)
2	Negali dirbti jokio darbo, tačiau pasirūpina savimi. Pusę dienos praleidžia lovoje
3	Ribotai gali pasirūpinti savimi, lovoje praleidžia visą dieną
4	Negali pasirūpinti savimi
5	Mirusi

3.6. Kiaušidžių epitelinių piktybinių navikų histologinių formų ir diferenciacijos nomenklatūra pagal Pasaulinės sveikatos organizacijos rekomendacijas

Atliekant šiame dare aprašomą tyrimą, vadovautasi PSO siūloma kiaušidžių navikų nomenklatūra [31]:

1. Seroziniai piktybiniai navikai: serozinė papilinė adenokarcinoma; adenokarcinoma; adenokarcinofibroma.

1.1. Ribinio piktybiškumo seroziniai navikai: papilinis cistinis navikas; paviršinis papilinis navikas; adenofibroma.

2. Mucininiai piktybiniai navikai: adenokarcinoma; adenokarcinofibroma.

2.1. Ribinio piktybiškumo mucininiai navikai: ribinio piktybiškumo mucininiai žarninio tipo navikai; ribinio piktybiškumo mucininiai endocervikalinio tipo navikai.

3. Endometrioidiniai piktybiniai navikai: adenokarcinoma; adenokarcinofibroma; mišrus piktybinis Müllerio (mezoderminis) navikas; adenosarkoma; endometriumo stromos sarkoma; nediferencijuota kiaušidžių sarkoma; nediferencijuota kiaušidžių sarkoma.

3.1. Ribinio piktybiškumo endometrioidiniai navikai: ribinio piktybiškumo cistinis navikas; ribinio piktybiškumo adenofibroma arba cistadenofibroma.

4. Šviesiųjų ląstelių navikai: adenokarcinoma; adenokarcinofibroma.

4.1. Ribinio piktybiškumo šviesiųjų ląstelių navikai: ribinio piktybiškumo šviesiųjų ląstelių cistiniai navikai; ribinio piktybiškumo šviesiųjų ląstelių adenofibroma.

5. Pereinamojo epitelio piktybiniai navikai: pereinamojo epitelio karcinoma (ne Brennerio tipo); piktybinis Brennerio navikas.

5.1. Ribinio piktybiškumo pereinamojo epitelio navikai: ribinio piktybiškumo Brennerio navikai; proliferuojantis naviko variantas.

6. Plokščiojo epitelio piktybiniai navikai: plokščialąstelinė karcinoma.

7. Mišrūs piktybiniai epiteliniai navikai.

8. **Nediferencijuoti ir neklasifikuojami navikai:** nediferencijuota karcinoma; adenokarcinoma.

9. **Įvairūs piktybiniai kiaušidžių epitelio navikai:** smulkiųjų ląstelių karcinoma, hiperkalceminio tipo; plaučių tipo; didelių ląstelių neuroendokrininė karcinoma; hepatoidinė karcinoma; pirminė kiaušidžių mezotelioma; Wilmsio navikas; nėštuminė choriokarcinoma; bazalinių ląstelių karcinoma; kiaušidžių Wolfo navikas; paraganglioma.

3.7. Navikų diferenciacijos laipsnio nustatymas

Navikų diferenciacijos laipsnis buvo nustatomas remiantis ląstelės struktūrine sandara, branduolio pleomorfizmu [150, 151] (10 lentelė).

10 lentelė. Navikų diferenciacijos laipsnis.

Diferencija	Ląstelės struktūriniai bruožai	Branduolių pleomorfizmas
G1	Liaukinė	Švelnus
G2	Papilinė	Vidutinis
G3	Solidinė	Grubus

3.8. *BRCA1/2* genų mutacijų klasifikacija ir nustatymo metodika

BRCA1/2 genų mutacijos buvo klasifikuotos pagal Žmogaus genomo įvairovės draugijos (HGVS; angl. *Human Genome Variation Society*) rekomendacijas [152].

BRCA1/2 genų tyrimai buvo atlikti Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų Hematologijos, onkologijos ir transfuziologijos centro Molekulinės medicinos laboratorijoje. Iš sergančių pacienčių periferinio kraujo plazmos cirkuliuojančių leukocitų buvo išskirta genominė DNR, kuri ištirta dėl *BRCA1/2* genų mutacijų naudojant *QIAamp Mini Kit (Qiagen)* or *GeneJET Kit (UAB Thermo Fisher Scientific Baltics)* rinkinius pagal gamintojų instrukcijas.

BRCA1/2 genetinė patikra buvo atlikta didelės skiriamosios gebos lydymosi analizės metodu (angl. *HRM-High Resolution Melting*) naudojant 96

šulinėlių plokštelės *Light Cycler 480*[®] (*LC480*) (*Roche Diagnostics*) PGR termo ciklerį arba 384 šulinėlių plokštelės skenerį *LightScannerTM* (*LS*) (*Idaho Technology*). Buvo naudotas pilnai interkalijuojantis dažas *SYTO9* (*Invitrogen*) ir *Maxima Hot Start Polimerase* (*UAB Thermo Fisher Scientific Baltics*).

LC 480 (*Roche Diagnostics*) realaus laiko termocikleris buvo naudojamas pirminei atrankai nustatant 5 dažniausiai Lietuvoje pasitaikančias *BRCA* mutacijas (*BRCA1*: c.4035delA (4154 delA), c.5266dupC (5382insC), c.181T>G (300T>G), c.1687C>T (1806C>T) ir *BRCA2*: c.658 659del (220delGT)), o *LS* (*Idaho Technology*) – jeigu po pirminio tyrimo panaudojus LC 480 nebuvo nustatytos dažniausios mutacijos. LC 480 genų tyrimo programinė įranga (1.5 versija; *Roche*) ir *LS* programinė įranga (2.0 versija; *Idaho Technology*) buvo panaudotos analizuojant LC 480 ir *LS* turimus duomenis. Stebint aberantines HRM temperatūrines kreives, visais atvejais buvo atlikta nepriklausomo PGR amplikono automatinė dviejų krypčių sekoskaita naudojant ABI 3500 genetinį analizatorių (*Life Technologies*). Elektroforegramoms analizuoti ir sekoms gretinti buvo naudota NTI10 (*Invitrogen*) programinė įranga.

Procedūrinė eiga. Procedūros metu vienam tiriamosios DNR amplikonui reikia turėti bent du referentinius DNR amplikonus, vienas iš jų gali būti žinomas teigiamas kontrolinis mėginys (nustatyta mutacija). Dublikatų ruošti nėra būtina, pageidautina turėti vandens kontrolę. Reagentų mišinys ruošiamas 2xkoncentracijos pagal laboratorijoje esamą schemą. Galutinis reakcijos tūris 25 µl. Mišinio kiekis priklauso nuo reakcijų skaičiaus (+1 pipetavimo paklaidoms). 2xmišinys laikomas –20°C šaldiklyje. Pradmenų mišiniai ruošiami atskirai poromis, sumaišant F- ir R-krypties oligonukleotidus ir laikant –20°C šaldiklyje. Kiekvieno jų koncentracija mišinyje 10 pmol/ml. Ruošiant reakcijas, į bendrą mėgintuvėlį yra įnešama genomine DNR (koncentracija ~50 ng), pradmenys įnešami atskirai pagal tiriamo amplikono eiliškumą.

Reagentų kiekiai, naudoti RQ PGR reakcijoje, pateikti 11 lentelėje.

11 lentelė. RQ PGR reagentų kiekiai, naudoti atliekant vieną reakciją.

RQ-PGR reagentų mišinys	1x reakcija
dH ₂ O	9,5 μl
2x Master Mix	12,5 μl
DNR	1 μl
Bendras tūris	25 μl
Pradmenys (F, R)	2 μl

Į atitinkamas plokštelės pozicijas išpilstoma po 23 μl paruošto mišinio su DNR, į kiekvieną šulinėlį kruopščiai įnešama po 2 μl reikiamų pradmenų mišinio. Užključuojama speciali sandarinimo plėvelė, nubraukiant su specialia rankenėle.

Plokštelė nucentrifūguojama 5 min 4000 RPM greičiu. Plokštelė dedama į LC 480 aparatą arba 384 *Biometra Professional* termociklerį. Paleidžiama temperatūrinių ciklų programa (12 lentelė).

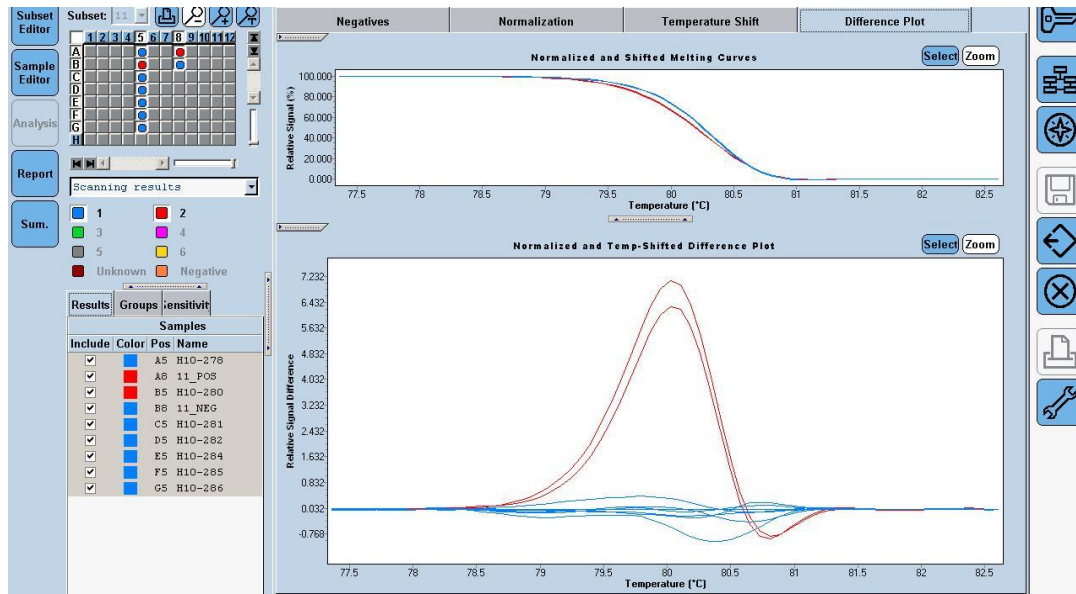
12 lentelė. Temperatūrinių ciklų programa.

Temperatūra	Trukmė	Ciklai
95°C	5 min.	1x
95°C	40 sek.	25x
46°C	40 sek.	
72°C	30 sek.	
72°C	10 min.	1x
95°C	5 min.	
HRM		
95°C→25°C	1,7°C/sek.	1x

HRM – didelės skiriamosios gebos lydymosi analizės metodas

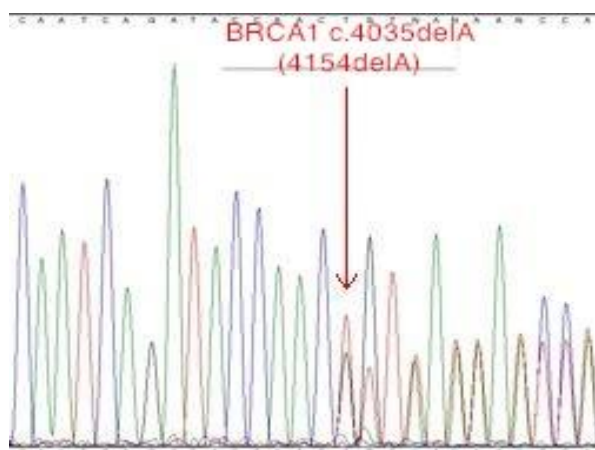
Rezultatai analizuojami surenkant kreivių lydymosi duomenis iš 384 šulinėlių plokštelės ir apdorojami programine įranga. Vertinamas normalizuotų amplitonų lydymosi grafikų profilis, referentiniu amplitonu pasirenkant amplitoną be mutacijos. Programa automatiškai nustato profilių skirtumus ir priskiria skirtingas spalvas besiskiriančioms kreivėms. Pradžioje naudojamas

0,3 jautrumo koeficientas, vėliau – patikrinama esant 0,5 jautrumo koeficientui (3 pav).



3 pav. *BRCA1 c.4035delA* mutacijos atranka didelės skiriamosios gebos lydimosi analizės metodu (HRM) naudojant LightCycler 480 (LC480) termociklerį.

Aberantines lydimosi kreives turintys mėginiai buvo tiriami tiesioginės sekoskaitos būdu abiejomis kryptimis, naudojant *BidDye 1.1*, kapiliarinę elektroforezę ir duomenis surenkant automatiškai ABI-3500 genetiniu analizatoriumi (*Applied Biosystems*). Duomenys analizuojami naudojant *Vector NTI 9 (Invitrogen)* programinę įrangą (4 pav.).



4 pav. *BRCA1* c.4035delA mutacijos sekotyros duomenys.

Po pirminio tyrimo, esant neigiamiems rezultatams (nėra *BRCA1/2* mutacijų), buvo panaudoti *SALSA BRCA1 P002 and BRCA2 P045 probemix* rinkiniai (*MRC Holland*) siekiant nustatyti dideles (stambias) *BRCA1/2* genų mutacijas; MLPA fragmentų analizė buvo atlikta ABI 3500 genetiniu analizatoriumi.

3.9. Chemoterapinio gydymo metodika

Visoms pacientėms po operacijos skirta adjuvantinė chemoterapija. Gydymas buvo pradamas ne vėliau kaip praėjus 3 savaitėms po chirurginio gydymo pabaigos.

Chemoterapija buvo atliekama tik leidžiant vaistus sistemškai į veną. Naudota periferinė rankos vena arba specialus *port* kateteris, kurio distalinis galas būdavo įsiūtas į poraktikaulinę veną, o pats *port* kateteris implantuotas po oda.

Derinti du preparatai :

- cisplatina, kurios dozavimas buvo 75 mg/m², arba karboplatina, kuri dozuota pagal inkstų kreatinino klirensą (AUC). Paprastai buvo sulašinama 5–7 AUC karboplatinosis.

- paklitakselis, kuris dozuotas pagal pacientės kūno paviršiaus plotą. Prieš lašinant paklitakselį buvo atliekama premedikacija deksametazonu ir H2 blokatoriais (omeprazoliu).

- pacientės, atvykusios konsultacijai po anksčiau taikyto chirurginio ir chemoterapinio gydymo (n= 19), buvo gydytos (I eilės chemoterapija) taikant cisplatinos (75 mg/m²) ir ciklofosfamido (600 mg/m²) derinį. Buvo atliekama standartinė infuzinė terapija su hiperhidracija ir dehidracija.

3.10. Pacienčių stebėjimas

Po adjuvantinės chemoterapijos paskutinio ciklo pacientės buvo reguliariai stebimos onkologų chemoterapeutų arba gydytojų akušerių ginekologų. Kas 3 mėn. buvo atliekami reguliarūs kiaušidžių vėžio žymens CA 125 tyrimai, pacientės buvo apklausiamos dėl simptomų. Esant įtarimui, kad liga atsinaujino ar progresuoja (CA 125 didėjimas, specifinių simptomų atsiradimas, pilvo apimties bei periferinių limfmazgių padidėjimas, skausmo didėjimas ir pan.), buvo atliekama ginekologinė apžiūra, kompiuterinė tomografija ar magnetinio rezonanso tyrimai. Naujų židinių atsiradimas arba esančių padidėjimas 20 ir daugiau procentų, remiantis solidinių navikų atsako į gydymą vertinimo kriterijais (RECIST, angl. *Response, evaluation criteria in solid tumors*), buvo vertinamas kaip ligos progresavimas. Pacientės, kurios pirmą kartą chirurgiškai gydytos kitose Lietuvos ligoninėse ir atvyko konsultotis į Vilniaus universiteto ligoninę Santariškių klinikas tik įvykus ligos pirmam atkryčiui, buvo įtraukiamos į tyrimą, jeigu turėjo išsamią ligos diagnozavimo, gydymo ir priežiūros istoriją iš ankstesnės gydymo įstaigos.

3.11. Statistinės duomenų analizės metodai

Statistinė analizė buvo atlikta naudojant statistinės analizės paketą SAS (angl. *Statistical Analysis System*), versiją 9.2.

Klinikinių-patologinių charakteristikų analizė. Aprašomoji statistika naudota siekiant nustatyti pacienčių demografines bei klinikines-patologines charakteristikas.

Vertinant skirtumus tarp dviejų nepriklausomų grupių pirmiausia, pasinaudojant Kolmogorovo-Smirnovo testu, buvo įvertintas analizuojamų grupių duomenų normalumas. Atsižvelgus į Kolmogorovo-Smirnovo testo išvadas, grupių skirtumai buvo vertinami atitinkamai panaudojant Mano-Vitnio-Vilkoksono (angl. *Mann-Whitney-Wilcoxon*) testą, jeigu duomenys nebuvo pasiskirstę normaliai arba Studento t (angl. *Student-t*) testą, jeigu duomenys buvo pasiskirstę normaliai. Tikslusis Fišerio (angl. *Fisher*) testas buvo naudojamas vertinant nepriklausomas kokybinių duomenų grupes.

Išgyvenamumo analizė. Atliekant tyrimą analizuotas berecidyvys ir bendrasis išgyvenamumas:

- ligos berecidyvys išgyvenamumas buvo vertinamas nuo paskutinio chemoterapinio gydymo ciklo iki ligos progresavimo nustatymo;
- bendrasis pacienčių išgyvenamumas buvo vertinamas nuo išplitusio kiaušidžių vėžio diagnozės nustatymo datos iki pacientės mirties (nuo bet kokios priežasties) arba iki žinomo paskutinio apsilankymo datos.

Siekiant įvertinti išgyvenamumo skirtumus tarp grupių, naudotas Kaplano-Mejerio (angl. *Kaplan-Meier*) metodas. Statistiniam reikšmingumui įvertinti naudotas *log-rank* testas. Statistiškai reikšmingi laikyti skirtumai, kai $p < 0,05$.

Įvairių veiksnių tarpusavio sąveika. Ligos berecidyvį ir bendrąjį pacienčių išgyvenamumą lemiantys fiziniai veiksniai buvo vertinami naudojant Kokso regresijos (angl. *Cox regression*) modelį. Daugiaveiksnis pažingsnis

(angl. *multivariate stepwise*) Kokso regresijos modelis buvo sudaromas iš vienaveiksnių (angl. *univariate*) modelyje esančių statistiškai reikšmingų rizikos reikšmių.

4. DARBO REZULTATAI

4.1. Pacienčių pasiskirstymas atsižvelgiant į klinikines-patologines charakteristikas

Iš 107 pacienčių, sergančių išplitusiu kiaušidžių vėžiu, 55 (51,4 proc.) nustatyta *BRCA1/2* genų mutacijų. Tiriamųjų pasiskirstymas priklausomai nuo to, ar yra, ar nėra *BRCA1/2* genų mutacijų, pateiktas 13 lentelėje.

13 lentelė. Tiriamųjų pacienčių klinikinės-patologinės charakteristikos.

Klinikinių-patologinių charakteristikų apibūdinimas	Esant <i>BRCA1/2</i> genų mutacijų		Nesant <i>BRCA1/2</i> genų mutacijų		p reikšmė
	n	%	n	%	
Iš viso:	55	51,4	52	48,6	-
Pacienčių amžius kiaušidžių vėžio diagnozės nustatymo metu					
amžiaus vidurkis	48		54		0,035
amžiaus ribos	37–73		23–82		
ECOG					
0–1	52	94,5	42	80,8	0,390
>2	3	5,5	10	19,2	
Šeiminis kiaušidžių-krūties vėžys anamnezėje					
anamnezėje yra šeiminis kiaušidžių-krūties vėžys	37	67,3	6	11,5	<0,0001
anamnezėje nėra šeiminio kiaušidžių-krūties vėžio	18	32,7	46	88,5	
Histologiniai kiaušidžių piktybinių navikų tipai					
serozinis	54	98,2	45	86,5	0,029
endometrioidinis	1	1,8	3	5,8	
šviesiųjų ląstelių	0	0,0	3	5,8	
smulkiųjų ląstelių	0	0,0	1	1,9	

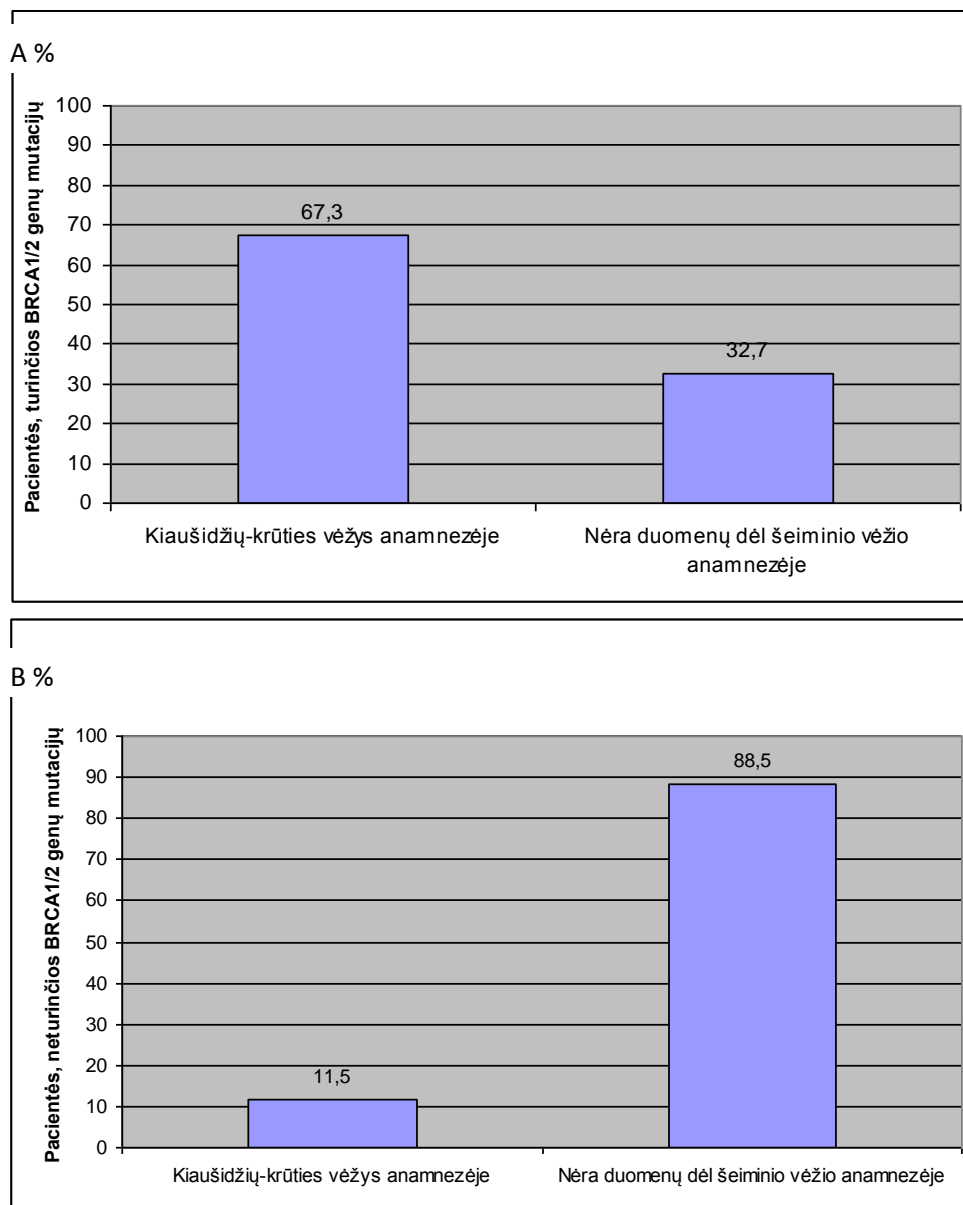
n – atvejų skaičius, ECOG – Jungtinė Europos onkologų grupė.

Pacientės, kurioms nustatyta *BRCA1/2* genų mutacijų, buvo jaunesnės (amžiaus vidurkis – 48 metai; amžiaus ribos – 37–73 metai), palyginti su pacientėmis, kurioms nebuvo nustatyta *BRCA1/2* genų mutacijų (amžiaus

vidurkis – 54 metai; amžiaus ribos – 23–82 metai). Šis skirtumas buvo statistiškai reikšmingas.

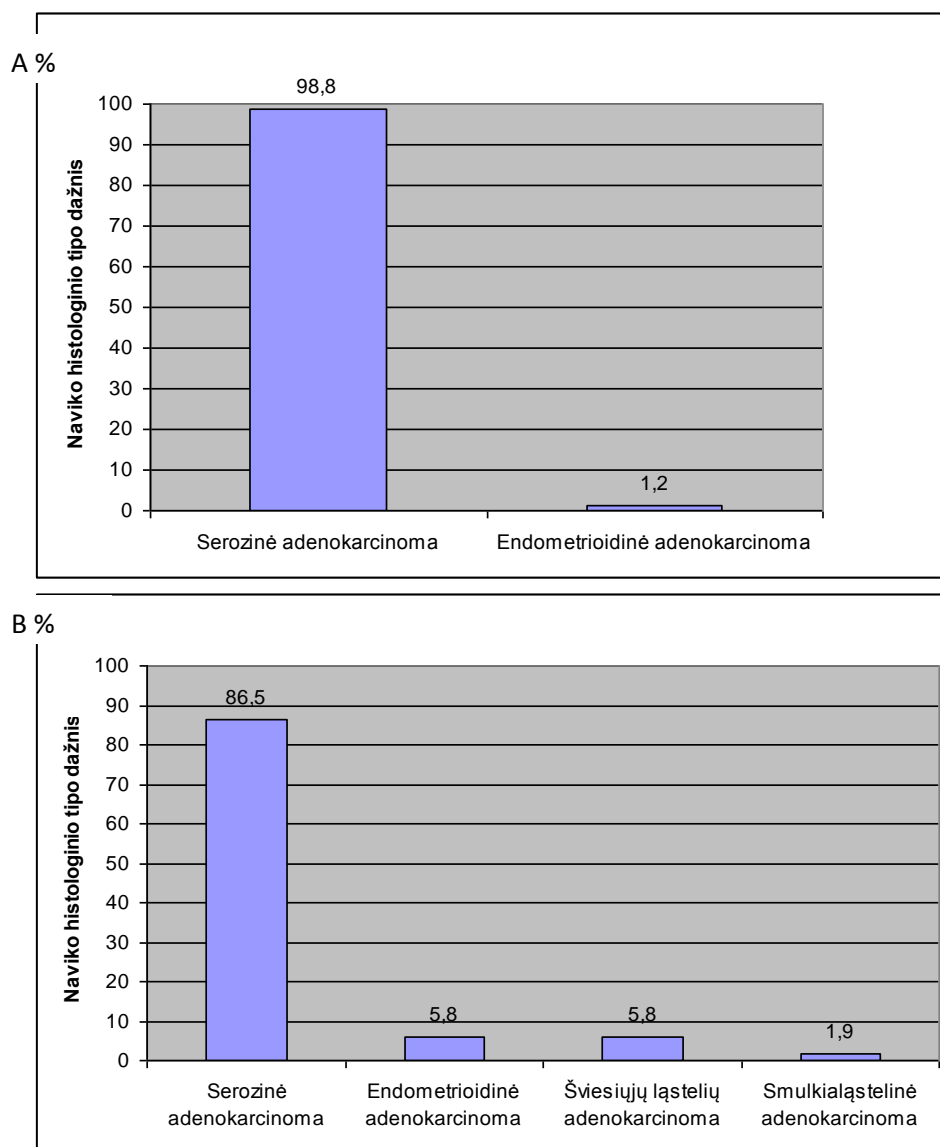
Pacienčių fizinės būklės vertinimas pagal ECOG statistiškai reikšmingų skirtumų tarp grupių neparodė.

Analizuota, kokią procentą tarp pacienčių, kurioms nustatyta *BRCA1/2* genų mutacijų, sudaro šeiminis kiaušidžių-krūties vėžys (5 pav.). Šeiminis krūties-kiaušidžių vėžys anamnezėje buvo ženkliai dažnesnis tarp pacienčių, kurioms nustatyta *BRCA1/2* genų mutacijų ($p < 0,0001$).



5 pav. Šeiminis kiaušidžių-krūties vėžys anamnezėje, esant *BRCA1/2* genų mutacijų (A) ir nesant *BRCA1/2* genų mutacijų (B).

Palyginus pacienčių pasiskirstymą pagal naviko histologinį tipą, kiekybiškai žymiai išsiskyrė kiaušidžių epitelinių navikų tipai. Tarp pacienčių, kurioms nustatyta *BRCA1/2* genų mutacijų, seroziniai navikai sudarė net 98,2 proc. ir tik vienai pacientei buvo diagnozuota endometrioidinė adenokarcinoma. Pacienčių, kurioms nebuvo nustatyta *BRCA1/2* genų mutacijų, navikų histologinių tipų spektras buvo įvairesnis, tačiau ir šioje grupėje dominavo seroziniai navikai. Statistiškai reikšmingai daugiau serozinių navikų buvo nustatyta pacientėms, turinčioms *BRCA1/2* genų mutacijų ($p=0,029$) (6 pav.).



6 pav. Pacienčių, turinčių *BRCA1/2* genų mutacijų (A), ir pacienčių, kurioms nenustatyta *BRCA1/2* genų mutacijų (B), navikų histologiniai tipai.

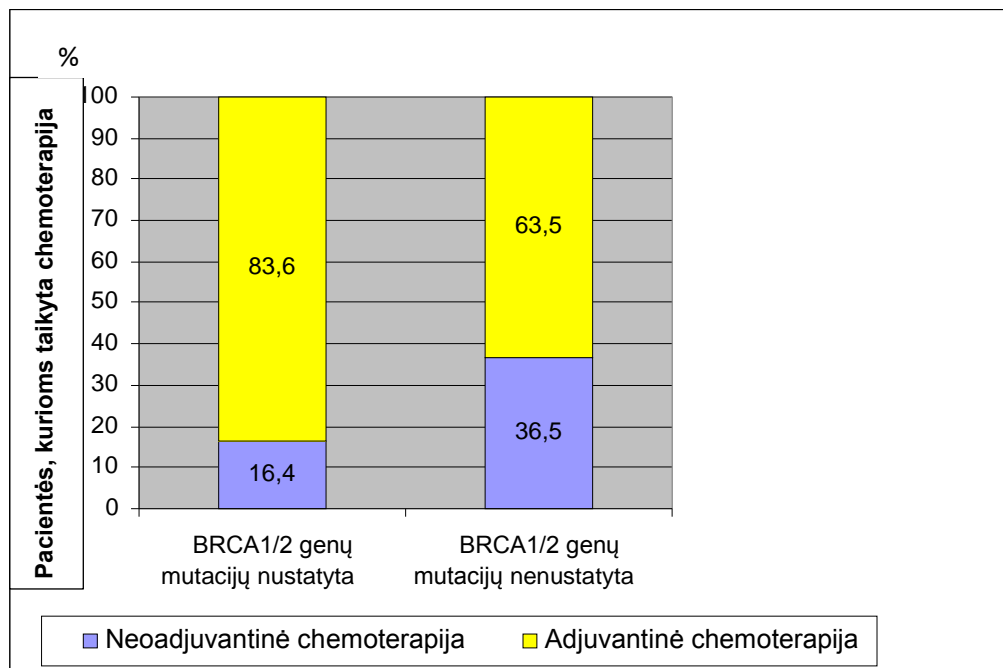
Sergančiųjų gydymas priklauso nuo proceso išplitimo, taigi 14 lentelėje pateiktas pacienčių pasiskirstymas pagal taikytą gydymą.

14 lentelė. Pacienčių pasiskirstymas pagal taikytą gydymą.

Taikytas gydymas ir pacienčių stebėseną	Esant <i>BRCA1/2</i> genų mutacijų		Nesant <i>BRCA1/2</i> genų mutacijų		p reikšmė
	n	%	n	%	
Iš viso:	55	51,4	52	48,6	-
Neoadjuvantinė chemoterapija					
Taikyta	9	16,4	19	36,5	0,027
Netaikyta	46	83,6	33	63,5	
Citoredukcinės operacijos					
RO	32	58,2	28	53,9	0,699
R1	9	16,4	6	11,5	
R2	14	25,4	18	34,6	
Chemoterapijos schemas					
platinos ir paklitakselio derinys	39	70,9	41	78,8	0,380
platinos ir ciklofosfamido derinys	16	29,1	11	21,2	
Laikas, kuris praėjo nuo kiaušidžių vėžio diagnozės iki <i>BRCA1/2</i> genų tyrimo (mėn.)					
laiko vidurkis	6		2		0,457
Ribos	0–155		0–191		
Stebėjimo laikas, mėn.					
Vidurkis	35		25		0,343
Ribos	1–169		8–210		

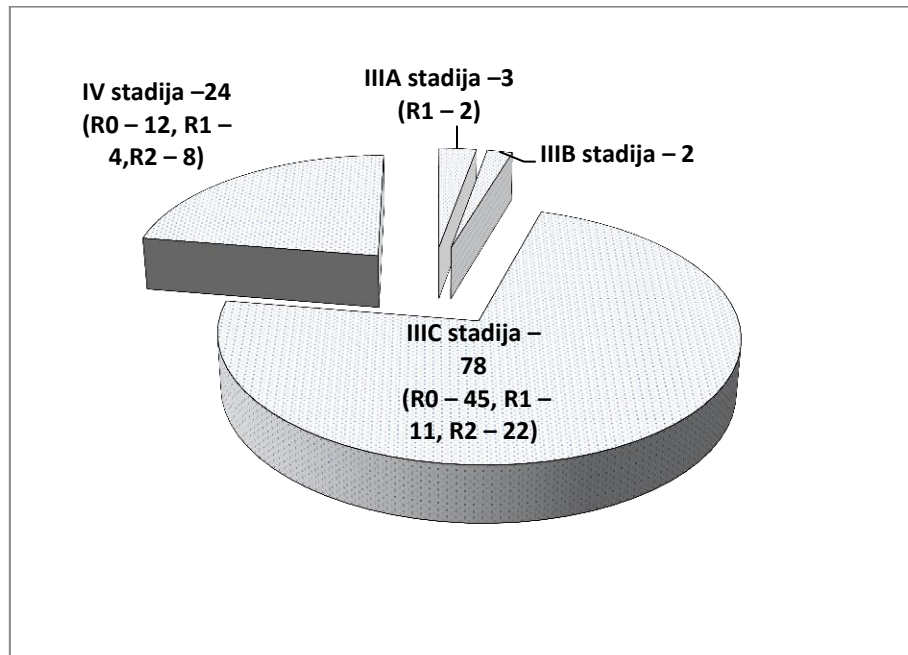
n – atvejų skaičius, RO – optimali citoredukcija, R1 – suboptimali citoredukcija, R2 – neoptimali citoredukcija.

Tarp tiriamųjų pacienčių statistiškai reikšmingai skyrėsi neoadjuvantinės chemoterapijos taikymas. Taikant neoadjuvantinę chemoterapiją, gydyta 36,5 proc. pacienčių, kurioms nenustatyta *BRCA1/2* genų mutacijų, ir tik 16,4 proc. pacienčių esant *BRCA1/2* genų mutacijų (p=0,027) (7 pav.).



7 pav. Pacienčių pasiskirstymas pagal taikytos chemoterapijos pobūdį.

Reikia pažymėti, kad optimalių ir neoptimalių citoredukcinių operacijų dažnumas nesiskyrė tarp pacienčių, kurioms nustatyta *BRCA1/2* genų mutacijų, ir pacienčių, kurioms *BRCA1/2* genų mutacijų nenustatyta. 8 paveiksle pateiktas pacienčių pasiskirstymas pagal stadijas ir atliktų optimalių (R0), suboptimalių (R1), neoptimalių (R2) operacijų skaičių kiekvienos išplitusio kiaušidžių vėžio stadijos atveju.



R0 – optimali operacija, R1 – suboptimali operacija, R2 – neoptimali operacija.

8 pav. Pacienčių pasiskirstymas pagal naviko stadijas ir esant tam tikrai stadijai atliktas citoredukcinės operacijos.

Lyginant tiriamų pacienčių grupes pagal taikytą adjuvantinę chemoterapiją statistiškai reikšmingo skirtumo tarp grupių negauta: paklitakselio ir platinos preparatų derinys buvo skirtas 70,9 proc. pacienčių, kurioms nustatyta *BRCA1/2* genų mutacijų, ir 78,8 proc. pacienčių, kurioms *BRCA1/2* genų mutacijų nerasta.

Laikotarpis tarp kiaušidžių vėžio diagnozavimo ir *BRCA1/2* geno nustatymo buvo ilgesnis pacienčių, turinčių *BRCA1/2* mutacijų, tačiau statistiškai reikšmingo skirtumo negauta.

4.2. *BRCA1/2* genų mutacijų dažnis ir spektras

Tiriamosios pagal *BRCA1/2* genų mutacijų buvimą ar nebuvimą pasiskirstė iš esmės vienodai: 49 proc. (n=52) į tyrimą įtrauktų pacienčių *BRCA1/2* genų mutacijų nebuvo nustatyta ir 51 proc. (n=55) pacienčių genų mutacijų nustatyta. *BRCA1/2* genų mutacijų spektras pateiktas 15 lentelėje.

15 lentelė. *BRCA1/2* genų mutacijų spektras išplitusio kiaušidžių vėžio atvejais.

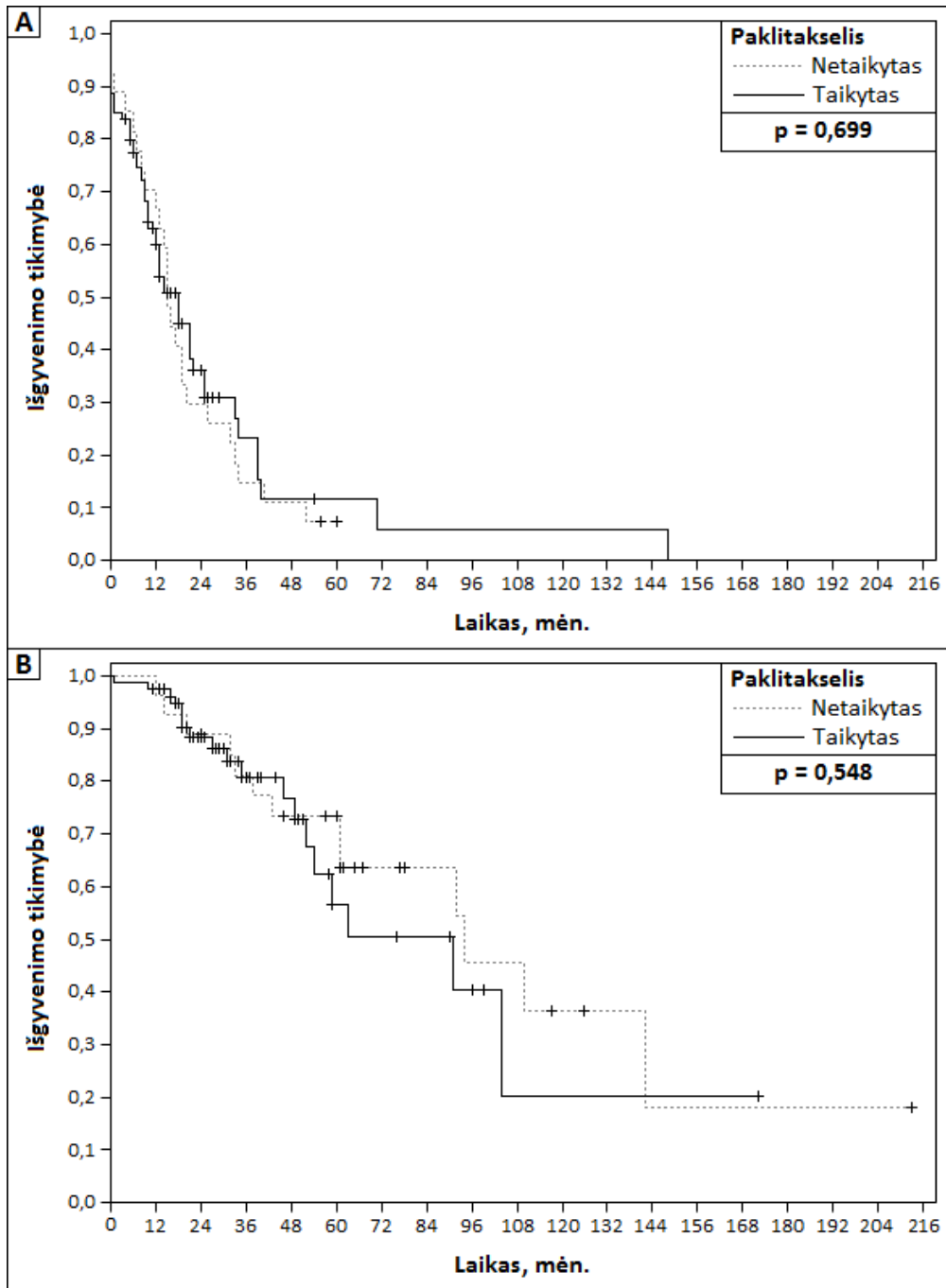
<i>BRCA1/2</i> genų mutacijos	Pacientės	
	n	%
<i>BRCA1</i> c.4035delA (4154 delA)	35	63,6
<i>BRCA1</i> C.5266dup (5382 insC)	11	20,0
<i>BRCA1</i> c.181T>G (300T>G)	3	5,6
<i>BRCA1</i> c.1687C>T (1806C>T)	2	3,6
<i>BRCA1</i> c.5258G>C (5377G>C)	1	1,8
<i>BRCA1</i> c.3700_3704del5 (3819del5)	1	1,8
<i>BRCA2</i> c.658_659del (8ex) (220delGT)	1	1,8
<i>BRCA2</i> c.3975_3978dup (4206ins4)	1	1,8

Iš 15 lentelėje pateiktų duomenų matyti, kad tirtų genų mutacijų spektrą sudarė 8 mutacijos. Vyraujanti tarp pacienčių, turinčių *BRCA1/2* genų mutacijų, buvo *BRCA1* c.4035(4154 delA) mutacija, kuri nustatyta 63,6 proc. pacienčių. Antra pagal dažnumą buvo *BRCA1*c.5266dup(5382insC) mutacija, nustatyta 20 proc. pacienčių. *BRCA2* genų mutacijos buvo nustatytos tik dviem pacientėms, taigi jos sudarė tik 3,6 proc. visų moterų, turinčių minėtų genų mutacijų.

4.3. Tiriamosios grupės klinikinių ir paveldimų veiksnių įtaka berecidyviam ir bendrajam pacienčių išgyvenamumui

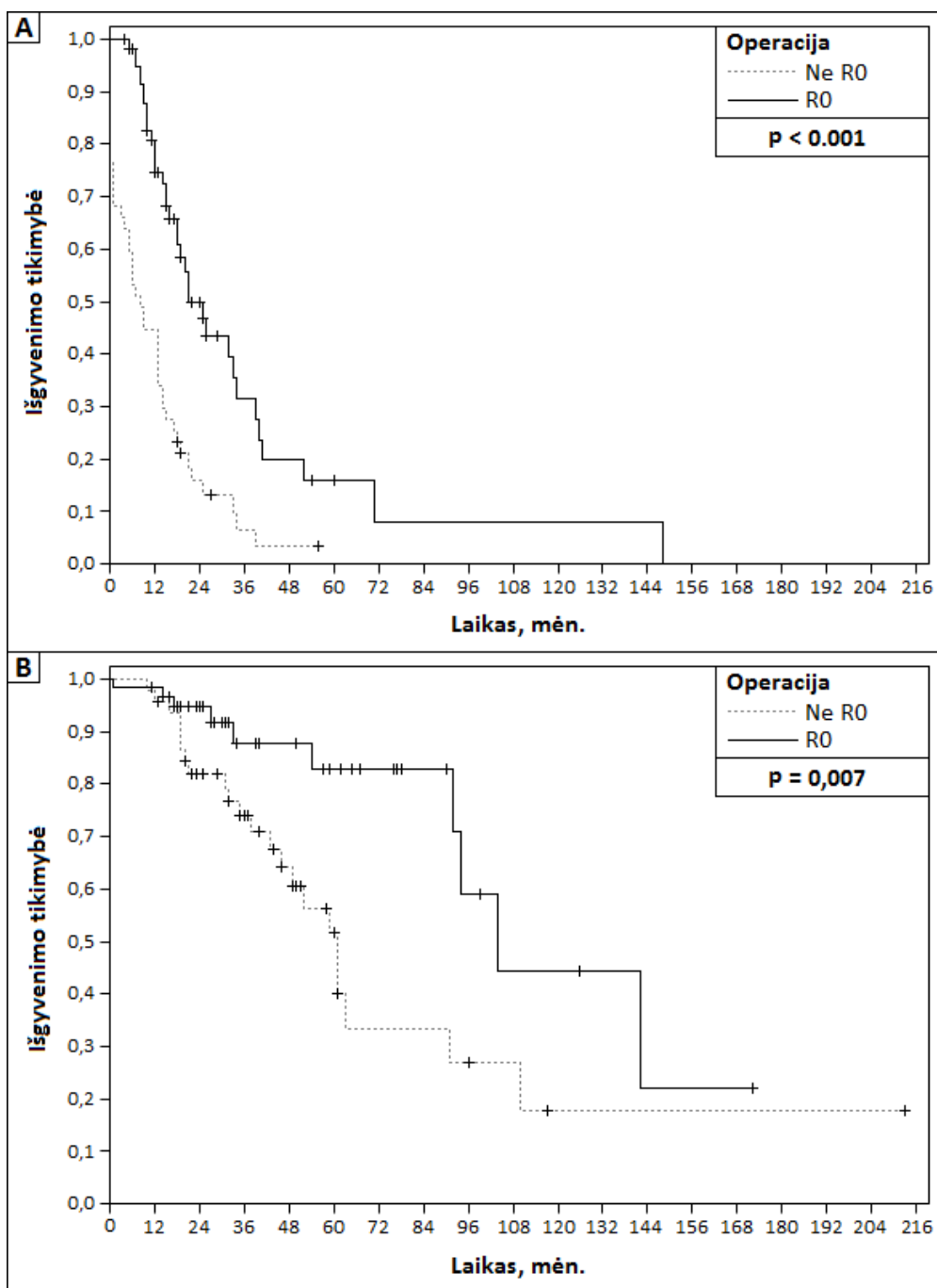
Dalis pacienčių iš pradžių buvo gydytos platinos preparatų ir ciklofosfamido deriniu, o ne platinos preparatų ir paklitakselio deriniu, todėl buvo atlikta analizė siekiant nustatyti chemopreparatų įtaką berecidyviam (A) ir bendrajam (B) pacienčių išgyvenamumui (9 pav.). Taikytų chemopreparatų

derinys neturėjo įtakos ligos bėrecidyviam (log rank, $p=0,699$) ir bendrajam pacienčių išgyvenamumui (log rank, $p=0,548$).



9 pav. Taikytų chemopreparatų derinių įtaka ligos bėrecidyviam (A) ir bendrajam (B) pacienčių išgyvenamumui.

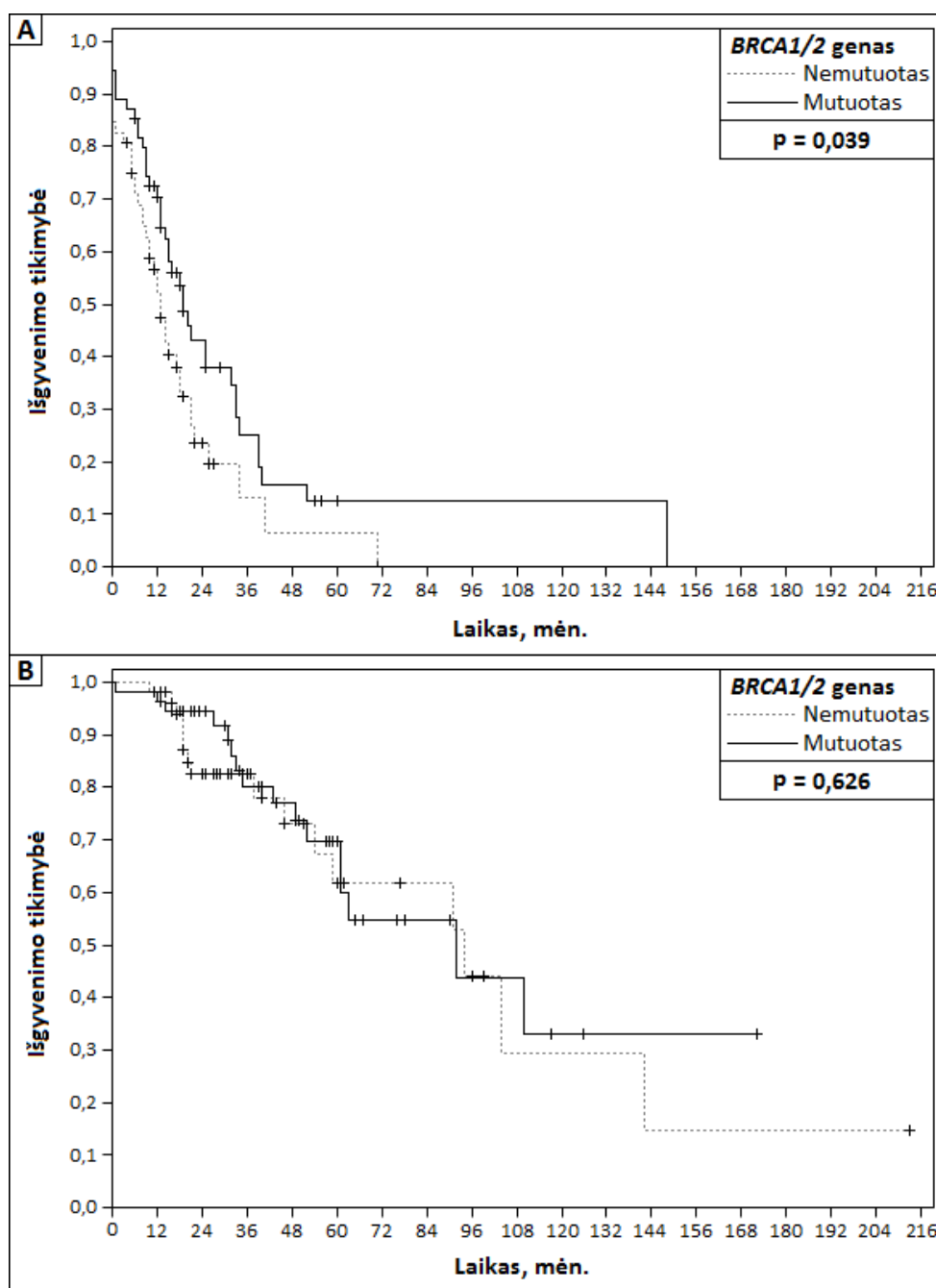
Citoredukcinės operacijos įtaką bėrecidyviam (A) ir bendrajam (B) pacienčių išgyvenamumui iliustruoja 10 paveikslas.



10 pav. Citoredukcinės operacijos įtaka ligos berecidyviam (A) ir bendrajam (B) pacienčių išgyvenamumui.

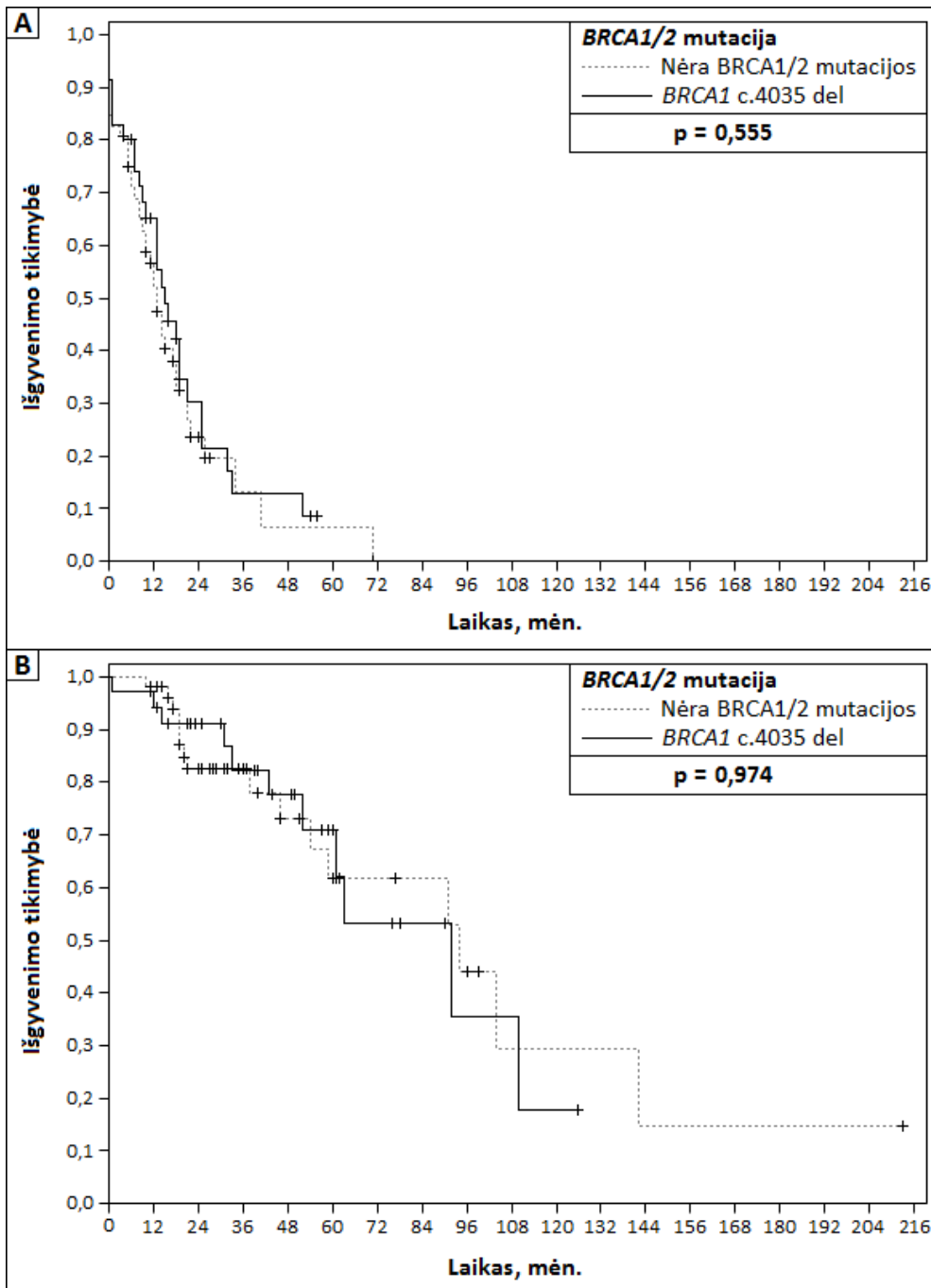
Iš 10 paveiksle pateiktų duomenų matyti, kad mažesnio likutinio naviko pooperacinis dydis yra tiesiogiai susijęs su geresniu berecidyviu (log rank $p < 0,001$) ir bendruoju (log rank $p = 0,007$) pacienčių išgyvenamumu.

Toliau buvo analizuojama *BRCA1/2* genų mutacijų įtaka ligos bėrimui ir bendrajam pacienčių išgyvenamumui. Pacientėms, kurioms nebuvo nustatyta *BRCA1/2* genų mutacijų, bėrimo išgyvenamumas buvo statistiškai reikšmingai blogesnis nei pacienčių, turinčių *BRCA1/2* genų mutacijų (log rank, $p=0,039$). Pacienčių, kurioms nustatyta *BRCA1/2* genų mutacijų, vidutinė bėrimo laikotarpio trukmė buvo 19 mėn., o pacienčių, kurioms nenustatyta *BRCA* genų mutacijų – 13 mėn. Bėrimo pacienčių išgyvenamumui *BRCA1/2* genų mutacijų įtakos nenustatyta (11 pav.).



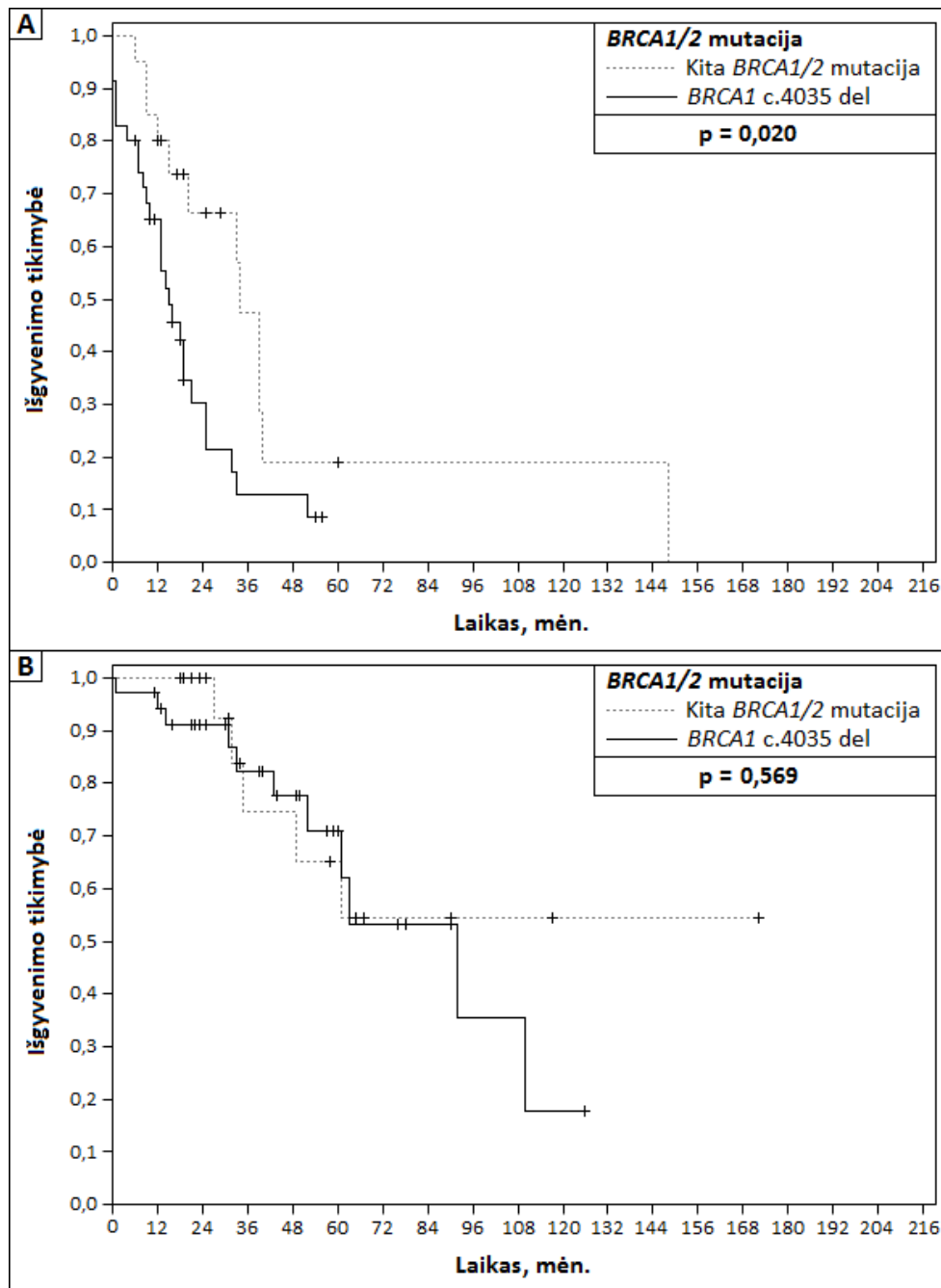
11 pav. *BRCA1/2* genų mutacijų įtaka berecidyviam (A) ir bendrajam (B) pacienčių išgyvenamumui.

Analizuojant būtent lietuviškojo bendrojo protėvio (baltų mutacijos) įtaką ligos berecidyviam ir bendrajam pacienčių išgyvenamumui statistiškai reikšmingo skirtumo tarp tiriamųjų grupių nenustatyta (12 pav.).



12 pav. *BRCA 1c.4035 delA* mutacijos įtaka berecidyviam (A) ir bendrajam (B) pacienčių išgyvenamumui.

Taip pat palyginta pacienčių, kurioms nustatyta *BRCA1 c.4035delA* mutacija, ir pacienčių, kurioms nustatytos kitos *BRCA1/2* genų mutacijos, berecidivis ir bendrasis išgyvenamumas. Pacienčių, kurioms buvo nustatyta dažniausiai pasitaikanti *BRCA1 c.4035delA* mutacija, berecidivis išgyvenamumas buvo statistiškai reikšmingai blogesnis nei pacienčių, turėjusių kito tipo mutacijų (log rank, $p=0,020$). Šis statistiškai reikšmingas skirtumas išnyko analizuojant pacienčių bendrąjį išgyvenamumą (log rank, $p=0,569$) (13 pav.).



13 pav. *BRCA1 c.4035 del* ir kitų *BRCA1/2* genų mutacijų įtaka berecidyviam (A) ir bendrajam (B) pacienčių išgyvenamumui.

Panaudojus Kokso regresinės analizės metodą atlikta prognozių veiksnių analizė (16 lentelė).

16 lentelė. Klinikinių ir paveldimų veiksnių įtaka berecidyviam ir bendrajam pacienčių išgyvenamumui.

Veiksny	Vienaveiksnė			Daugiaveiksnė		
	rizikos santykis	95 % PI	p reikšmė	rizikos santykis	95 % PI	p reikšmė
Berecidyvius išgyvenamumas						
Amžius, metai	1,032	1,01–1,054	0,0044	1,032	1,010-1,055	0,005
ECOG >2	2,520	1,263–5,028	0,0088	SN		
Kita nei serozinio vėžio histologija	2,043	0,931–4,483	0,0747	-	-	-
Neoptimali citoredukcija	2,801	1,769–4,434	<0,0001	3,170	1,986-5,060	<0,0001
<i>BRCA1/2</i> geno mutacijų nebuvimas	1,590	1,010–2,504	0,0454	1,625	1,003-2,632	0,049
Bendrasis išgyvenamumas						
Amžius, metais	1,016	0,981–1,052	0,3709	-	-	-
ECOG >2	0,899	0,270–2,993	0,8620	-	-	-
Kita nei serozinio vėžio histologija	1,174	0,351–3,924	0,7946	-	-	-
Neoptimali citoredukcija	2,684	1,264–5,701	0,0102	2,684	1,264-5,701	0,010
<i>BRCA1/2</i> geno mutacijų nebuvimas	1,189	0,591–2,393	0,6268	-	-	-

SN – statistiškai nereikšminga; PI – pasikliautinis intervalas, ECOG – Jungtinė Europos onkologų grupė.

Išanalizavus įvairių veiksnių tarpusavio sąveikos įtaką berecidyviam išgyvenamumui, nustatyta, kad statistiškai reikšmingos įtakos turi amžius, operacijos apimtis bei *BRCA1/2* genų mutacijos. Didėjant amžiui ligos atsinaujinimo rizika didėja ($p=0,005$). Neoptimalios citoredukcinės operacijos atvejais ligos atsinaujinimo rizika yra 3 kartus didesnė negu optimalios citoredukcinės operacijos atvejais ($p<0,001$). Didesnė ligos atsinaujinimo

rizika taip pat nustatyta pacientėms, neturinčioms *BRCA1/2* genų mutacijų ($p=0,049$).

Išanalizavus įvairių veiksnių tarpusavio sąveikos įtaką bendrajam pacienčių išgyvenamumui, nustatyta, kad tik citoredukcinės operacijos apimtis turi įtakos bendrajam pacienčių išgyvenamumui ($p=0,010$). Neoptimalių citoredukcinių operacijų atveju pacienčių mirtingumo rizika buvo beveik 3 kartus didesnė, nei atlikus optimalią citoredukcinę operaciją.

5. REZULTATŲ APTARIMAS

5.1. Pacienčių, sergančių išplitusiu kiaušidžių vėžiu, *BRCA1/2* genų mutacijų dažnis ir įvairovė

Apžvelgiant atlikto tyrimo rezultatus, pažymėtinas ryškus skirtumas, palyginti su kitų panašių tyrimų rezultatais, t. y. neįprastai didelis *BRCA1/2* genų mutacijų nešiotojų skaičius tirtoje grupėje. 55,4 proc. į tyrimą įtrauktų pacienčių buvo nustatyta *BRCA1/2* genų mutacijų. Remiantis daugelio literatūros šaltinių duomenimis, *BRCA1/2* genų mutacijų sąlygotas paveldimas kiaušidžių vėžys sudaro nuo 0 iki 35 proc. visų kiaušidžių vėžio atvejų [9, 56, 66, 71, 73, 74, 153, 154], o naujausiais duomenimis, paveldimos *BRCA1/2* genų mutacijos gali būti nustatomos net iki 75 proc. paveldimo kiaušidžių, kiaušintakių ar pilvaplėvės vėžio atvejais [77]. Veiksniai, turintys įtakos tokioms plačioms *BRCA1/2* genų mutacijų dažnio riboms, yra tiriamosios imties dydis, tai, ar imtis retrospektyvinė, ar perspektyvinė, pacienčių rasė, pacienčių tautybė, vyraujančios navikų histologinės formos, mokslo centrų, kuriuose vyko tyrimai, lygis, pacienčių, turinčių anamnezėje šeiminių vėžį, skaičius. Analizuojant šiame darbe tirtą pacienčių grupę, reikia pripažinti, kad atliekant tyrimą neišvengta tam tikrų minėtų veiksnių, ydingai ar dirbtinai didinančių *BRCA1/2* genų dažnį. Galima įvardyti kelias priežastis, galėjusias dirbtinai padidinti *BRCA1/2* genų dažnumą tirtoje imtyje:

- vidutinis amžius pacienčių, turinčių *BRCA1/2* genų mutacijų, buvo apie 48 metai, o daugelio tyrimų duomenimis, teigiama, kad kiaušidžių paveldimas vėžys nustatomas jaunesniame amžiuje nei sporadinis kiaušidžių vėžys;
- 67 proc. pacienčių, sergančių išplitusiu kiaušidžių vėžiu, turėjo šeiminių vėžio anamnezę;
- tiriamųjų imtis nedidelė.

Į šį tyrimą įtrauktos pacientės, sergančios kiaušidžių vėžiu, kurių navikų histologija galėjo būti susijusi su *BRCA1/2* genų mutacija, yra tik baltaodės pacientės. Be to, jos buvo iš santykinai etniškai vienalyčio arealo (pvz.,

palyginti su literatūros duomenimis, gautais tiriant didžiųjų šalių, – Kinijos, Rusijos, JAV – populiacijas).

Taigi, remdamiantis šiuo tyrimu, atsižvelgiant į jo silpnąsias ir stipriąsias puses, galima teigti, kad tiriamosios grupės pacientės, sergančios išplitusiu kiaušidžių vėžiu, dažniau nei literatūroje aprašytuose tyrimuose, turėjo autosominiu dominantiniu būdu paveldėtų *BRCA1/2* genų mutacijų 17 (*BRCA1*) ir 13 (*BRCA2*) chromosomose. Mūsų tyrime identifikuotos 8 *BRCA1* ir *BRCA2* genų mutacijos, iš kurių trys mutacijos, t. y. *BRCA1* c.4035delA, c.5266dup ir 181T>G, sudarė net 86 proc. visų nustatytų mutacijų.

Išanalizavęs tiriamųjų *BRCA1/2* genų mutacijas, R. Janavičius kartu su mokslininkais iš JAV ir Latvijos nustatė baltų bendrojo protėvio mutaciją *BRCA1* c.4035delA [155]. Šios dažniausiai nustatytos mutacijos kilmė susijusi su mūsų tiriamųjų genetiniu paveldu ir tam tikrų tautybių dažnumu tirtoje pacienčių grupėje („baltų mutacija“ *BRCA1* c.4035delA (63,6 proc.), „aškenazi ar slaviškoji mutacija“ *BRCA1* c.5266dup(20,0 proc.) ir „aškenazi mutacija“ *BRCA1* c.181T>G (5,6 proc.) [156].

5.2. Bendrojo protėvio arba įkūrėjo mutacijos (angl. *founder mutation*)

Lietuvoje nustatyta vyraujanti ir dažniausiai pasitaikanti bendrojo protėvio *BRCA1* c.4035 delA geno mutacija, kas patvirtinta ir šio tyrimo rezultatais. Vienintelis veiksnys, galintis susilpninti šio tyrimo patikimumą, yra nedidelė tiriamųjų imtis. Kita vertus, tyrimas ir nebuvo planuotas kaip populiacinis. Tenka apgailestauti, kad į tyrimą buvo įtraukos tik 107 pacientės iš 141. Siekiant homogenizuoti tiriamųjų grupę, 34 pacientės buvo pašalintos iš tyrimo, kad būtų galima tiksliau įvertinti kitus prognozinius veiksnius tiriant išplitusiu kiaušidžių vėžiu sergančias pacientes, o ne vien tik nustatyti bendrojo protėvio mutaciją. Reikia pažymėti, kad, apžvelgus literatūrą, kurioje aprašomos dažniausios tam tikroje populiacijoje *BRCA1/2* genų mutacijos, aptikta tyrimų, į kuriuos buvo įtrauktas taip pat nedidelis tiriamųjų skaičius.

Visgi kai kuriose šalyse (pvz., Kinija, Rusija) į tyrimą buvo įtrauktas didesnis tiriamųjų skaičius (17 lentelė).

17 lentelė. Pacienčių grupių, kuriose buvo nustatyta bendrojo protėvio *BRCA1/2* genų mutacijų, imtys atskirose šalyse.

Šalis	Tirtų pacienčių skaičius
Kinija [75]	214
Rusija [65, 157]	177
Slovėnija [158, 159]	140
Graikija [63]	84
Mongolija [76]	32
Italija [64]	28
Lietuva [155]	107

Remiantis R. Janavičiaus ir bendraautorių publikuotu straipsniu [155], kuriame buvo panaudota ir šio tyrimo medžiaga, yra paaiškinama, kaip *BRCA1* c.4035 delA mutacija epicentriškai išplito iš senovės baltų apgyvendintos teritorijos į aplinkines tautas [157, 160]. Bendrojo protėvio mutacija yra ryškiausia geografiškai, kultūriškai ir religiškai izoliuotoje populiacijoje. Reikėtų prisiminti, kad iki viduramžių rytinės Baltijos teritorijos buvo vienos iš labiausiai izoliuotų Europos dalių. Dėl neįžengiamų miškų, pelkių kai kurios baltų tautos išliko atskirtos nuo išorinio pasaulio iki pat XV amžiaus. Tai leido šių teritorijų gyventojams išlaikyti savo identitetą [161]. Lietuvos Didžiajai Kunigaikštystei kariaujant su Kryžiuočių ir Livonijos ordinais, lietuvių įtaka, o kartu ir genetinis fondas, išplito į rytus, o ne į vakarus. Tai atsispindi Lietuvos Didžiosios Kunigaikštystės buvusių teritorijų – šių dienų Baltarusijos, Rusijos, Ukrainos – gyventojų, *BRCA1/2* genų mutacijose [156, 157].

5.3. Klinikinių ir genetinių veiksnių svarba berecidyviam laikotarpiui bei bendrajam pacienčių išgyvenamumui

Įvertinus atlikto tyrimo gautus duomenis, panaudojus Kokso daugiaveiksnės logistinės regresijos modelį, nustatyta, kad *BRCA1/2* genų mutacija turi teigiamos įtakos berecidyviam išgyvenamumui ir praranda šią svarbią reikšmę pacienčių bendrojo išgyvenamumo analizėje.

Nuo pat tyrimo pradžios mūsų tyrėjų grupė sprendė, koks turi būti pasirinktas pagrindinis kriterijus, leidžiantis objektyviai įvertinti *BRCA1/2* genų mutacijų prognozinę vertę sergant išplitusiu kiaušidžių vėžiu – berecidyvis laikotarpis ar bendrasis pacienčių išgyvenamumas.

Klinikinis tyrimas neturi būti atliekamas tik siekiant patenkinti tyrėjo smalsumą, reikia rasti tinkamus sprendimus plačiaja prasme – tyrimas turi būti naudingas pacientui, tyrėjui, medikui, mokslininkui ir bendruomenei. Berecidyvio laikotarpio įvertinimas yra greičiausiai pasiekiamas tikslas ir daugeliu atveju koreliuoja su pacienčių išgyvenamumu. Suprantama, kad pacienčių bendrasis išgyvenamumas išlieka vienas aiškiausių ir tiksliausių kriterijų, leidžiančių nustatyti metodų ar prognozinių rodiklių galutinę vertę. Remiantis literatūros duomenimis ir iš konferencijų metu vykstančių diskusijų paaiškėja, kad vis dar išlieka diskutuotinu objektu, kas turėtų būti pagrindinis gydymo metodų, vaistų ar ligos prognozinių veiksnių vertinimo kriterijus – berecidyvis laikotarpis ar pacienčių išgyvenamumas. 18 lentelėje pateikiami kriterijai, naudojami vaistų ar gydymo metodų efektyvumui vertinti.

18 lentelė. Su vaistų, gydymo metodų ir prognozinių veiksnių tyrimais susijusių pagrindinių kriterijų palyginimas.

Vertinimo kriterijus	Kriterijaus apibūdinimas	Kriterijaus privalumai	Kriterijaus trūkumai
Berecidivis laikotarpis	Laikas nuo įtraukimo į tyrimą iki ligos atsinaujinimo, mirties ar paciento praradimo	Greitesnis atsakymas apie metodo, vaisto efektyvumą Galima mažesnė nesusijusių su gydymu veiksnių įtaka	Reikalauja griežto ligos progresavimo požymių apibūdinimo ir pacientų stebėjimo realizavus gydymą Tiriant vaistus reikalingas aklas tyrimas ir placebo grupės
Atsako įvertinimas	RECIST kriterijai, kurie naudojami taikant vizualizavimo metodus, ir CA125 žymens dinamika	Rezultatus galima įvertinti kiekybiškai	Kiaušidžių vėžio atvejais nėra patikimas
Bendras išgyvenamumas	Laikas nuo įtraukimo į tyrimą iki paciento mirties arba jo praradimo	Labai aškliai apibrėžtas laikas	Ilgas stebėsenos laikotarpis bei kitų taikytų gydymų (pirminio, antrinio, tretinio, paliatyviojos, simptominio) galima įtaka
Naviko augimo laikotarpis	Naudojami išvestiniai naviko augimo modeliai	Naujoviškas tam tikrų navikų atžvilgiu, puikus bendrojo išgyvenamumo atspindys	Subjektyvus vertinimas Nepatvirtintas kiaušidžių vėžio atveju
Laikas iki naviko atsinaujinimo	Laikas nuo paciento įtraukimo į tyrimą iki ligos progresavimo pradžios	Panašus į berecidivį laikotarpį	Mirtys nėra įtraukiamos

RECIST – solidinių navikų atsako į gydymą vertinimo kriterijai, CA125 – kiaušidžių vėžio biologinis žymuo.

2004 metais Vankuveryje (Kanada) įvykusios konferencijos metu kiaušidžių vėžio gydymo klausimu daugiausia diskusijų, susijusių su klinikinių tyrimų metodologija, kilo dėl atliekamų tyrimų galutinių rezultatų vertinimo kriterijų: kuris – berecidyvius laikotarpis ar bendrasis pacientų išgyvenamumas labiausiai atspindi galutinį rezultatą [162].

2013 metais *M. W. Redman* ir bendraautorai paskelbė 59 II ir III fazės klinikinių tyrimų metaanalizę, iš kurios matyti, kad berecidyvius laikotarpis tiesiogiai koreliavo su pacienčių išgyvenamumu [163]. Kiaušidžių vėžio naujų gydymo metodų tyrimuose berecidyvius laikotarpis buvo pagrindinis kriterijus, pakeičiantis bendrąjį išgyvenamumą. Šių dienų praktikoje reikėtų atsižvelgti į berecidyvį išgyvenamumą, ypač tiriant tam tikro vaisto efektyvumą, nes pacientų išgyvenamumas žymiai pasikeitė dėl efektyvių II bei III eilės gydymo metodų, taikinių terapijos ir labai svarbaus simptominio gydymo [113, 164–169].

Daugelyje literatūros šaltinių teigiama, kad *BRCA1/2* genų mutacija yra veiksnys, lemiantis geresnį pacienčių išgyvenamumą, didesnę jautrumą platinos preparatams ir kt. [72, 79, 81, 170]. Taip pat yra tyrimų, kuriuose nėra tokio perdėto optimizmo kaip anksčiau minėtuose tyrimuose [171]. Remiantis šio tyrimo rezultatais, negalima tvirtinti, kad *BRCA1/2* genų mutacijos turėjo įtakos pacienčių bendrajam išgyvenamumui, tačiau nustatyta, kad *BRCA1/2* genų mutacijos turi įtakos geresniam berecidyviam išgyvenamumui.

Pirmoji publikacija apie ilgesnę pacienčių, turinčių *BRCA1/2* genų mutacijų, išgyvenimo trukmę paskelbta prieš 18 metų *S. C. Rubin* ir bendraautorių [6]. Ši publikacija, kaip ir daugelis po jos pasirodžiusių, turi vieną bendrą bruožą – išvados gautos remiantis retrospektyvine duomenų analize. Nors deklaruojama, kad didžioji dalis pacienčių yra įtraukiamos į įvairius kiaušidžių vėžio tyrimus perspektyviai, galiausiai pradedama analizuoti *BRCA1/2* genų mutacijos padarinius ir paprastai tai atliekama jau praeityje įtrauktų į įvairius kiaušidžių vėžio tyrimus pacienčių kohortoje [67, 80, 84, 172]. Deja, taip atsiranda tyrimo šališkumų, kurie leidžia abejoti tyrimų rezultatais. Ne išimtis ir 2011 metais *D. J. Gallagher* ir bendraautorių

paskelbtas straipsnis, kuriame teigiama, kad *BRCA1/2* genų mutacijos yra geresnio pacienčių išgyvenamumo prognozės rodiklis [8]. Tyrimas vykdytas vienoje iš JAV gydymo institucijų, kurioje buvo atlikti vieni pirmųjų pasaulyje *BRCA1/2* genų tyrimai. Tačiau atidžiai peržvelgus šią publikaciją su autoriais galima ir nesutikti. Pirmiausia dėl pacienčių imties: iš pradžių buvo teigiama, jog įtraukta daugiau kaip 800 pacienčių. Galiausiai paaiškėjo, jog tik 110 pacienčių buvo tirtos dėl berecidyvio laikotarpio ir pacienčių išgyvenamumo. Tirtos buvo tik tos pacientės, kurioms buvo atliktas *BRCA1/2* geno nustatymas, o kitai daliai pacienčių – ne. Tyrimo trukmė – nuo 1996 iki 2006 metų. Ir čia reikėtų prisiminti, kad *BRCA1/2* genų tyrimo komerciniai reagentai atsirado pirmiausia tik trims mutacijoms apie 1998 metus. Taigi pasikartoję dažniausios tokio pobūdžio tyrimams būdingos silpnosios vietos – tirtos tos pacientės, kurios gyveno ilgiau, ir buvo įtraukiamos į *BRCA1/2* genų tyrimą nuo pirminės diagnozės praėjus gana ilgam laiko tarpui arba, kitaip tariant, iš visos pacienčių pradinės imties buvo įtrauktos tik tos, kurios gyveno ilgiau ir atvyko gydytojo konsultacijos arba pagal kvietimą, nes dar buvo gyvos. Žinoma, kad atliekant tokio tipo tyrimą buvo patogiau analizuoti pacienčių išgyvenamumą, nes tai yra labai aiškus galutinis tyrimo rezultatas. Tačiau pacienčių išgyvenamumas irgi sudaro sąlygas šališkai vertinti gautus rezultatus, todėl kad dažnai yra įtraukiamos ilgai sergančios, bet gyvos pacientės. Jos ištiriamos dėl *BRCA1/2* genų mutacijų ir remiantis anamneze fiksuojama ligos pradžia. Po jų mirties nustatomas tikslus pacienčių išgyvenamumas. Tačiau reikia prisiminti, kad pacientės, kurių prognozė bloga, kurių berecidyvis laikotarpis trumpas ar trumpa jų gyvenimo trukmė, būna neįtrauktos į tyrimą dėl labai paprastos priežasties – jos yra mirusios.

Mūsų tyrime pagrindiniais vertinimo kriterijais pasirinktas berecidyvis ir bendrasis išgyvenamumas. Sutinkama su ankščiau cituotų autorių [173–175] nuomone, kad berecidyvis laikotarpis yra labai svarbus pacientėms, sergančioms išplitusiu kiaušidžių vėžiu, todėl, kad tai asocijuojasi su gyvenimo periodu, kada pacientėms dar nėra sunkių, gyvenimo kokybę bloginančių simptomų. Mūsų tyrimo duomenimis, pacienčių, turinčių *BRCA1/2* genų

mutacijų, berecidivis išgyvenamumas buvo statistiškai reikšmingai geresnis nei pacienčių, neturinčių šių mutacijų. Dažniausiai žymus berecidivio laikotarpio pailgėjimas koreliuoja su padidėjusiu pacienčių išgyvenamumu, o neženklus berecidivio laikotarpio trukmės pailgėjimas nerodo išgyvenamumo padidėjimo [174]. Klinikinių tyrimų praktikoje yra pavyzdžių, kai dėl labai teigiamų ar neigiamų rezultatų klinikiniai tyrimai buvo nutraukiami ir gydymo metodai buvo įdiegiami arba eliminuojami iš klinikinės praktikos nesulaukus išgyvenamumo rezultatų. Šiame tyrime analizuotas berecidivas išgyvenamumas vertinant mutavusių *BRCA1/2* genų prognozinę reikšmę pacientėms, sergančioms išplitusiais kiaušidžių navikais. Nustatyti tik keli svarbūs nepriklausomi veiksniai, susiję su pacienčių išgyvenamumu – citoreducinė operacija, chemoterapija platinos preparatais ir amžius. Galima pripažinti, kad pacienčių išgyvenamumas yra objektyvus rodiklis, tačiau ar jis tikslesnis ir ar teisingiau jį naudoti siekiant nustatyti tam tikro veiksnio įtaką ligos eigai, yra diskutuotina [90, 173, 176–178].

Mūsų duomenimis, tarp bendrojo išgyvenamumo pacienčių, kurioms nustatyta *BRCA1/2* genų mutacijų ir kurioms jų nenustatyta, statistiškai patikimo skirtumo nebuvo. Reikia pažymėti, kad daugumoje publikacijų yra aprašomi geresni išgyvenamumo rezultatai pacienčių, kurioms rasta *BRCA1/2* genų mutacijų [67, 85], todėl tai vertė mūsų tyrėjų grupę mėginti išsiaiškinti, kodėl tokios svarbios tendencijos nebuvo nustatytos mūsų atliktame tyrime. Viena vertus, matyt, todėl, kad dauguma aprašytų tyrimų neišvengė jų patikimumą silpninančių veiksnių poveikio, t. y. retrospektyvios imtys, trumpas stebėjimo laikotarpis, skirtingos chemoterapijos schemas.

Kita vertus, abejoti dėl mutacijų *BRCA1/2* genuose teigiamos reikšmės pacienčių išgyvenamumui nereikėtų, ypač po *K. Alsop* ir bendraautorių 2012 metais publikuoto perspektyvinio tyrimo, kurio metu buvo pašalinti visi ankščiau minėti trūkumai [86]. Remiantis australų mokslininkų patirtimi, galima paaiškinti, kodėl čia aprašomame tyrime nebuvo nustatytų *BRCA1/2* genų mutacijų įtakos geresniam pacienčių išgyvenamumui. Tai, matyt, lėmė maža tiriamųjų imtis, santykinai trumpas stebėjimo laikotarpis. Reikia

apgailestauti, kad dėl nedidelės populiacijos surinkti tokios imties kaip australų mokslininkams mūsų tyrėjų grupei per trumpą laikotarpį nepavyko ir galima būtų prognozuoti, kad nebendradarbiaujant su Europos Sąjungos tyrimo centrais to nepavyks padaryti ir kitoms Lietuvos tyrėjų grupėms.

Analizuojant gautus rezultatus nelaukta buvo tai, kad paklitakselio ir platinos preparatų derinys neturėjo įtakos pacienčių berecidyviam ir bendrajam išgyvenamumui. Remiantis GOG 111, ICON 3 tyrimais, gydymas paklitakselio ir cisplatinos, vėliau karboplatinos deriniais buvo patvirtintas kaip „auksinis“ standartas gydant išplitusį kiaušidžių epitelinį vėžį [179, 180]. Kyla klausimas, kodėl pastarasis gydymas savo efektyvumu nesiskyrė nuo gydymo cisplatinos ir ciklofosfamido deriniu?

Mūsų atliktame tyrime kas antrai pacientei buvo nustatyta *BRCA1/2* genų mutacijų. Kaip minėta literatūros apžvalgoje, šie genai dalyvauja taisant dvigrandžių DNR grandinių pažeidimus homologinės rekombinacijos būdu, todėl pacientėms, kurių *BRCA1/2* genai yra defektyvūs, I eilės gydymas platinos preparatais yra efektyvesnis nei gydymas taksanais [181], o II eilės gydymas pegiliuotu doksorubicinu yra efektyvesnis nei gydymas topoizomerazės slopikliais [22, 182]. Tai būtų dar vienas *BRCA1/2* genų mutacijų nustatymo privalumas, nes, matyt, tokias pacientes galima bus gydyti tik platinos preparatais ir gauti vienodus gydymo rezultatus išvengiant taksanų toksiškumo (alopecijos, polineuropatijos, ataksijos ir pan.). Apžvelgdami mūsų gautus rezultatus pastebėjome, kad pacienčių, turinčių *BRCA1* c. 4035 delA mutaciją, berecidyvis ir bendrasis išgyvenamumas nesiskyrė nuo pacienčių, kurioms nebuvo nustatyta *BRCA1/2* genų mutacijų, berecidyvio ir bendrojo išgyvenamumo. Kadangi tokios pacientės sudarė net 32,7 proc. tarp visos imties pacienčių, gal dėl žemesnio jautrumo mikrotubules stabilizuojantiems preparatams (paklitakselis, docetakselis) klinikinis atsakas į šiuolaikinį gydymą buvo toks pat, kaip ir gydant cisplatinos ir ciklofosfamido deriniu. Žinoma, atsižvelgiant į mažą skaičių pacienčių, kurios buvo gydytos platina ir ciklofosfamidu, šį teiginį reikia dar patvirtinti, bet jo ignoruoti nereikėtų.

Neoadjuvantinės chemoterapijos įtaka berecidyviam laikotarpiui, kaip jau buvo minėta literatūros apžvalgoje, yra kontroversiška. Tačiau žinios apie neoadjuvantinės chemoterapijos panaudojimą gali palengvinti išsiaiškinti tiriamosios grupės ypatumus. Apžvelgiant mūsų tiriamosios grupės pacienčių klinikinės charakteristikas, būtina pažymėti, kad neoadjuvantinė chemoterapija buvo taikyta du kartus dažniau pacientėms, kurioms nebuvo nustatyta *BRCA1/2* genų mutacijų. Galima manyti, kad grupė pacienčių, kurioms taikyta neoadjuvantinė chemoterapija, buvo didesnės rizikos ligos atsinaujinimo atžvilgiu, nes jos sirgo labiau išplitusiu kiaušidžių vėžiu. Ar tai galėjo turėti įtakos mūsų tyrimo rezultatams? Viena vertus, atsižvelgiant į *R. E. Bristow ir D. Chi* publikuotą retrospektyviąją metaanalizę, tai gali turėti įtakos trumpesniam berecidyviam laikotarpiui ir pacienčių išgyvenamumui, kita vertus, atsižvelgiant į perspektyvinį EORTC-GCG/NCIC tyrimą, kuriam vadovavo *I. Vergote*, tai gali turėti teigiamos įtakos berecidyviam laikotarpiui. Reikia pažymėti, kad metaanalizėje buvo apžvelgta daugiau kaip 3 000 tiriamųjų, o į perspektyvinį EORTC-GCG/NCIC tyrimą buvo įtraukta tik 718 pacienčių [123, 124]. Atsižvelgiant į mūsų duomenis, pacienčių, neturinčių *BRCA1/2* genų mutacijų, berecidyvius išgyvenamumas buvo blogesnis nei tų pacienčių, kurioms nustatyta *BRCA1/2* mutacijų [183].

Optimalių citoredukcinų operacijų reikšmė gydant išplitusį kiaušidžių vėžį yra vienintelis veiksnys, dėl kurio teigiamos reikšmės berecidyviam laikotarpiui bei pacienčių išgyvenamumui niekas neprieštarauja. Ne išimtis ir mūsų atlikta analizė, kurioje nustatyta, kad tų pacienčių, kurioms po operacijos neliko likutinės ligos (naviko) ar liko tik minimali likutinė liga, buvo geresnis ir berecidyvius, ir bendrasis išgyvenamumas.

Atlikus prognozių veiksmų analizę naudojant Kokso regresinės analizės metodą, operacija nesant likutinės ligos buvo vienintelis geresnis pacienčių bendrojo išgyvenamumo prognozinis veiksnys. Mūsų atliktos analizės duomenys nebuvo nelaukti ir novatoriški. Tiesiog yra džiugu žinoti, kad ir mūsų grupės tyrėjų atlikta analizė patvirtina kitų tyrėjų teikiamus duomenis. Ar galima citoredukcijos apimtį perskaičiuoti į gyvenimo laiko

mėnesius? *R. Bristow* ir bendraautoriai apskaičiavo, kad 10 proc. padidinus operacijos apimtį arba sumažinus likutinio naviko tūrį galima bent 5,5 proc. padidinti vidutinį bendrojo išgyvenamumo laiką [90]. Optimalios citoredukcinės operacijos yra neatsiejamos nuo kiaušidžių vėžio specializuotų gydymo centrų. Ne išimtis ir mūsų pernkios tiriamosios, kurios iš pradžių buvo gydytos nespecializuotuose centruose. Visoms joms buvo atliktos neoptimalios citoredukcinės operacijos, nors ligos stadijos buvo IIIA ir IIIB. Ką tai reiškia kliniškai? Atsakymas vienareikšmis – trumpas berecidivis laikotarpis ir, kaip matome iš mūsų atliktos analizės, trumpesnė pacienčių išgyvenimo trukmė. Absoliuti dauguma literatūroje teikiamų duomenų patvirtina mūsų gautus rezultatus [184–188].

Remiantis mūsų ir kitų autorių gautais tyrimo rezultatais, reikia pripažinti, kad būtina individualizuoti išplitusiu kiaušidžių vėžiu sergančiųjų gydymą, nes kiekvienai sergančiajai kiaušidžių vėžiu yra būdinga savita ligos eiga, reikalaujančia pagal ją parinkto optimalaus gydymo ir stebėsenos.

6. IŠVADOS

1. Sergant išplitusiu kiaušidžių vėžiu, *BRCA1/2* mutacijų dažnis buvo 51,4 proc. Nustatytos 8 skirtingos *BRCA1/2* genų mutacijos. Trys dažniausios *BRCA 1/2 genų* mutacijos sudarė 89,2 proc. visų nustatytų mutacijų.
2. Dažniausia arba bendrojo protėvio *BRCA1* geno mutacija – 4035delA (4154 delA). Jos dažnis sudarė 63,6 proc. tarp visų nustatytų *BRCA1/2* genų mutacijų.
3. Statistiškai reikšmingos teigiamos įtakos sergančiųjų išplitusiu kiaušidžių vėžiu berecidyviam išgyvenamumui turi jaunesnis pacienčių amžius, *BRCA1/2* genų mutacijų buvimas ir operacijos apimtis (optimali citoredukcija), o bendrajam išgyvenamumui – tik operacijos apimtis (optimali citoredukcija).

7. PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS

1. Sergančiosiems kiaušidžių vėžiu reikalinga gydytojo genetiko konsultacija ir *BRCA1/2* genų mutacijų tyrimas ligos eigai prognozuoti, tikslinga sudaryti individualų gydymo ir stebėsenos planą.
2. Išplitusiu kiaušidžių vėžiu sergančioms pacientėms, kurias planuojama įtraukti į naujų vaistų tyrimus, tikslinga atlikti *BRCA1/2* genų mutacijų tyrimą, nes šių genų mutacijos yra nepriklausomas veiksnys, lemiantis geresnį berecidyvį išgyvenamumą, galintį turėti įtakos tyrimo rezultatams.
3. Sergančiosiems kiaušidžių vėžiu ir jų artimiesiems rekomenduojamas *BRCA1/2* genų tyrimo algoritmas (3 priedas).
4. Konsultuojant pacientes, sergančias kiaušidžių vėžiu, iš pradžių tikslinga atlikti dažniausiai pasitaikančių *BRCA1* genų mutacijų tyrimą ir tik tuomet, jeigu šių mutacijų nenustatoma, atlikti išsamų *BRCA1/2* genų tyrimą.
5. Sergančios kiaušidžių vėžiu pacientės turi būti gydomos specializuotuose gydymo centruose, kur yra integruota akušerio ginekologo, turinčio patirties atliekant optimalias onkochirurgines operacijas, gydytojo genetiko ir gydytojo onkologo chemoterapeuto pagalba.

8. LITERATŪRA

1. Siegel, R., D. Naishadham, and A. Jemal, *Cancer statistics, 2012*. CA Cancer J Clin, 2012. 62(1): p. 10–29.
2. Bray, F., et al., *Ovarian cancer in Europe: Cross-sectional trends in incidence and mortality in 28 countries, 1953-2000*. Int J Cancer, 2005. 113(6): p. 977–90.
3. Ferlay, J., et al., *Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012*. Eur J Cancer, 2013. 49(6): p. 1374–403.
4. *Vėžys Lietuvoje 2010 metais*. Pagrindiniai onkologines pagalbos rezultatai Lietuvoje., 2010.
5. Hall, J.M., et al., *Linkage of early-onset familial breast cancer to chromosome 17q21*. Science, 1990. 250(4988): p. 1684–9.
6. Rubin, S.C., et al., *Clinical and pathological features of ovarian cancer in women with germ-line mutations of BRCA1*. N Engl J Med, 1996. 335(19): p. 1413–6.
7. Matsushima, M., et al., *Mutation analysis of the BRCA1 gene in 76 Japanese ovarian cancer patients: four germline mutations, but no evidence of somatic mutation*. Hum Mol Genet, 1995. 4(10): p. 1953–6.
8. Gallagher, D.J., et al., *Survival in epithelial ovarian cancer: a multivariate analysis incorporating BRCA mutation status and platinum sensitivity*. Annals of Oncology, 2011. 22(5): p. 1127–1132.
9. Shanmughapriya, S., V. Nachiappan, and K. Natarajaseenivasan, *BRCA1 and BRCA2 mutations in the ovarian cancer population across race and ethnicity: special reference to Asia*. Oncology, 2013. 84(4): p. 226–32.
10. Stacey, S.N., et al., *The BARD1 Cys557Ser variant and breast cancer risk in Iceland*. PLoS Med, 2006. 3(7).
11. Mikaelssdottir, E.K., et al., *The Icelandic founder mutation BRCA2 999del5: analysis of expression*. Breast Cancer Res, 2004. 6(4): p. 7.
12. Beller, U., et al., *High frequency of BRCA1 and BRCA2 germline mutations in Ashkenazi Jewish ovarian cancer patients, regardless of family history*. Gynecol Oncol, 1997. 67(2): p. 123–6.
13. Kuusisto, K.M., et al., *Screening for BRCA1, BRCA2, CHEK2, PALB2, BRIP1, RAD50, and CDH1 mutations in high-risk Finnish BRCA1/2-founder mutation-negative breast and/or ovarian cancer individuals*. Breast Cancer Res, 2011. 13(1): p. R20.

14. Erickson, B.K., et al., *Reasons for failure to deliver National Comprehensive Cancer Network (NCCN)-adherent care in the treatment of epithelial ovarian cancer at an NCCN cancer center*. *Gynecol Oncol*, 2014. 8(14): p. 00124–3.
15. Powell, C.B., et al., *Risk-Reducing Salpingo-Oophorectomy (RRSO) in BRCA Mutation Carriers*. *International Journal of Gynecological Cancer*, 2011. 21(5): p. 846–851.
16. Garcia, C., et al., *Risk management options elected by women after testing positive for a BRCA mutation*. *Gynecol Oncol*, 2014. 132(2): p. 428–33.
17. Werner-Lin, A., et al., *"My funky genetics": BRCA1/2 mutation carriers' understanding of genetic inheritance and reproductive merger in the context of new rerogenetic technologies*. *Fam Syst Health*, 2012. 30(2): p. 166–80.
18. Ormondroyd, E., et al., *Attitudes to reproductive genetic testing in women who had a positive BRCA test before having children: a qualitative analysis*. *Eur J Hum Genet*, 2012. 20(1): p. 4–10.
19. Stewart, D.J., *Mechanisms of resistance to cisplatin and carboplatin*. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2007. 63(1): p. 12–31.
20. Dabholkar, M., et al., *Messenger RNA levels of XPAC and ERCC1 in ovarian cancer tissue correlate with response to platinum-based chemotherapy*. *J Clin Invest*, 1994. 94(2): p. 703–8.
21. Crul, M., et al., *DNA-based drug interactions of cisplatin*. *Cancer Treat Rev*, 2002. 28(6): p. 291–303.
22. Kaye, S.B., et al., *Phase II, open-label, randomized, multicenter study comparing the efficacy and safety of olaparib, a poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor, and pegylated liposomal doxorubicin in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and recurrent ovarian cancer*. *J Clin Oncol*, 2012. 30(4): p. 372–9.
23. Trope, C., et al., *Diagnosis and treatment of borderline ovarian neoplasms "the state of the art"*. *Eur J Gynaecol Oncol*, 2009. 30(5): p. 471–82.
24. Berek, J.S.N.E., *Berek & Novak's gynecology*. 13-th edition ed. 2007, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. p.1253–4.
25. Morgan, R.J., et al., *Ovarian Cancer, Version 2.2013*. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 2013. 11(10): p. 1199–1209.
26. Kiyokawa, T., R.H. Young, and R.E. Scully, *Krukenberg tumors of the ovary: a clinicopathologic analysis of 120 cases with emphasis on their variable pathologic manifestations*. *Am J Surg Pathol*, 2006. 30(3): p. 277–99.

27. Irving, J.A., M.F. Lerwill, and R.H. Young, *Gastrointestinal stromal tumors metastatic to the ovary: a report of five cases*. Am J Surg Pathol, 2005. 29(7): p. 920–6.
28. Lee, S.J., et al., *Clinical characteristics of metastatic tumors to the ovaries*. J Korean Med Sci, 2009. 24(1): p. 114–9.
29. Shin, J.H., et al., *CK7, CK20, CDX2 and MUC2 Immunohistochemical staining used to distinguish metastatic colorectal carcinoma involving ovary from primary ovarian mucinous adenocarcinoma*. Jpn J Clin Oncol, 2010. 40(3): p. 208–13.
30. Karim-Kos, H.E., et al., *Recent trends of cancer in Europe: a combined approach of incidence, survival and mortality for 17 cancer sites since the 1990s*. Eur J Cancer, 2008. 44(10): p. 1345–89.
31. Tavassoli, F.A.D.P.I.A.f.R.o.C.W.H.O., *Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs*. 2003, Lyon: IAPS Press.
32. Suo, Z., et al., *Papillary serous carcinoma of the ovary: an ultrastructural and immunohistochemical study*. Ultrastruct Pathol, 2004. 28(3): p. 141–7.
33. Lerwill, M.F., et al., *Smooth muscle tumors of the ovary: a clinicopathologic study of 54 cases emphasizing prognostic criteria, histologic variants, and differential diagnosis*. Am J Surg Pathol, 2004. 28(11): p. 1436–51.
34. Young, R.H., *Sex cord-stromal tumors of the ovary and testis: their similarities and differences with consideration of selected problems*. Mod Pathol, 2005. 18 Suppl 2: p. S81–98.
35. Oliva, E., T. Alvarez, and R.H. Young, *Sertoli cell tumors of the ovary: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 54 cases*. Am J Surg Pathol, 2005. 29(2): p. 143–56.
36. Fischerova, D., et al., *Diagnosis, treatment, and follow-up of borderline ovarian tumors*. Oncologist, 2012. 17(12): p. 1515–33.
37. Azuar, A.S., et al., *Laparoscopic restaging of borderline ovarian tumours (BLOT): a retrospective study of 142 cases*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2013. 168(1): p. 87–91.
38. May, T., et al., *Low malignant potential tumors with micropapillary features are molecularly similar to low-grade serous carcinoma of the ovary*. Gynecol Oncol, 2010. 117(1): p. 9–17.
39. Lee, Y., et al., *A candidate precursor to serous carcinoma that originates in the distal fallopian tube*. J Pathol, 2007. 211(1): p. 26–35.

40. Crum, C.P., et al., *The distal fallopian tube: a new model for pelvic serous carcinogenesis*. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 2007. 19(1): p. 3–9.
41. Reitsma, W., H. Hollema, and M.J. Mourits, *Letter commenting on "risk-reducing salpingo-oophorectomy (RRSO) in BRCA mutation carriers: experience with a consecutive series of 111 patients using a standardized surgical-pathological protocol" in Int J Gynecol Cancer 2011;21: 846–851 by C. Bethan Powell et al.* *Int J Gynecol Cancer*, 2012. 22(1): p. 2.
42. Kurman, R.J. and M. Shih Ie, *Pathogenesis of ovarian cancer: lessons from morphology and molecular biology and their clinical implications*. *Int J Gynecol Pathol*, 2008. 27(2): p. 151–60.
43. Selvaggi, S.M., *Tumors of the ovary, maldeveloped gonads, fallopian tube, and broad ligament*. *Arch Pathol Lab Med*, 2000. 124(3): p. 477.
44. Fukumoto, M. and K. Nakayama, *Ovarian epithelial tumors of low malignant potential: are they precursors of ovarian carcinoma?* *Pathol Int*, 2006. 56(5): p. 233–9.
45. Schuler, S., et al., *Ovarian epithelial tumors and reproductive factors: a systematic review*. *Arch Gynecol Obstet*, 2013. 287(6): p. 1187–204.
46. Ardighieri, L., et al., *Mutational Analysis of BRAF and KRAS in Ovarian Atypical Proliferative Serous (Borderline) Tumors and Associated Peritoneal Implants*. *J Pathol*, 2013.
47. Grisham, R.N., et al., *BRAF mutation is associated with early stage disease and improved outcome in patients with low-grade serous ovarian cancer*. *Cancer*, 2013. 119(3): p. 548–54.
48. Davies, E.J., et al., *PTEN loss and KRAS activation leads to the formation of serrated adenomas and metastatic carcinoma in the mouse intestine*. *J Pathol*, 2013.
49. Brustmann, H., *Epidermal growth factor receptor expression in serous ovarian carcinoma: an immunohistochemical study with galectin-3 and cyclin D1 and outcome*. *Int J Gynecol Pathol*, 2008. 27(3): p. 380–9.
50. Rosen, D.G., et al., *Low membranous expression of beta-catenin and high mitotic count predict poor prognosis in endometrioid carcinoma of the ovary*. *Mod Pathol*, 2010. 23(1): p. 113–22.
51. McConechy, M.K., et al., *Ovarian and endometrial endometrioid carcinomas have distinct CTNNB1 and PTEN mutation profiles*. *Mod Pathol*, 2014. 27(1): p. 128–34.
52. Liu, S., et al., *NOTCH1 functions as an oncogene by regulating the PTEN/PI3K/AKT pathway in clear cell renal cell carcinoma*. *Urol Oncol*, 2013. 31(6): p. 938–48.

53. Maeda, D., et al., *Clinicopathological Significance of Loss of ARID1A Immunoreactivity in Ovarian Clear Cell Carcinoma*. *Int J Mol Sci*, 2010. 11(12): p. 5120–8.
54. Chivukula, M., et al., *Carcinomas of Distal Fallopian Tube and Their Association with Tubal Intraepithelial Carcinoma: Do They Share a Common "Precursor" Lesion? Loss of Heterozygosity and Immunohistochemical Analysis Using PAX 2, WT-1, and P53 Markers*. *ISRN Obstet Gynecol*, 2011. 2011: p. 858647.
55. Trainer, A.H., et al., *Moving toward personalized medicine: treatment-focused genetic testing of women newly diagnosed with ovarian cancer*. *Int J Gynecol Cancer*, 2010. 20(5): p. 704–16.
56. Reeves, M.D., et al., *BRCA1 mutations in South African breast and/or ovarian cancer families: evidence of a novel founder mutation in Afrikaner families*. *Int J Cancer*, 2004. 110(5): p. 677–82.
57. Dillenburg, C.V., et al., *Prevalence of 185delAG and 5382insC mutations in BRCA1, and 6174delT in BRCA2 in women of Ashkenazi Jewish origin in southern Brazil*. *Genet Mol Biol*, 2012. 35(3): p. 599–602.
58. Roa, B.B., et al., *Ashkenazi Jewish population frequencies for common mutations in BRCA1 and BRCA2*. *Nat Genet*, 1996. 14(2): p. 185–7.
59. Wagner, T.M., et al., *BRCA1-related breast cancer in Austrian breast and ovarian cancer families: specific BRCA1 mutations and pathological characteristics*. *Int J Cancer*, 1998. 77(3): p. 354–60.
60. Claes, K., et al., *Mutation analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in the Belgian patient population and identification of a Belgian founder mutation BRCA1 IVS5 + 3A > G*. *Dis Markers*, 1999. 15(1-3): p. 69–73.
61. Peelen, T., et al., *A high proportion of novel mutations in BRCA1 with strong founder effects among Dutch and Belgian hereditary breast and ovarian cancer families*. *Am J Hum Genet*, 1997. 60(5): p. 1041–9.
62. Huusko, P., et al., *Evidence of founder mutations in Finnish BRCA1 and BRCA2 families*: *Am J Hum Genet*. 1998 Jun;62(6):1544–8.
63. Ladopoulou, A., et al., *Germ line BRCA1 & BRCA2 mutations in Greek breast/ovarian cancer families: 5382insC is the most frequent mutation observed*. *Cancer Lett*, 2002. 185(1): p. 61–70.
64. Baudi, F., et al., *Evidence of a founder mutation of BRCA1 in a highly homogeneous population from southern Italy with breast/ovarian cancer*. *Hum Mutat*, 2001. 18(2): p. 163–4.

65. Gayther, S.A., et al., *Frequently occurring germ-line mutations of the BRCA1 gene in ovarian cancer families from Russia: Am J Hum Genet.* 1997 May;60(5):1239–42.
66. Perkowska, M., et al., *BRCA1 and BRCA2 mutation analysis in breast-ovarian cancer families from northeastern Poland.* Hum Mutat, 2003. 21(5): p. 553–4.
67. Chetrit, A., et al., *Effect of BRCA1/2 Mutations on Long-Term Survival of Patients With Invasive Ovarian Cancer: The National Israeli Study of Ovarian Cancer.* Journal of Clinical Oncology, 2008. 26(1): p. 20–25.
68. Pal, T., et al., *BRCA1 and BRCA2 mutations account for a large proportion of ovarian carcinoma cases.* Cancer, 2005. 104(12): p. 2807–16.
69. Anton-Culver, H., et al., *Characteristics of BRCA1 mutations in a population-based case series of breast and ovarian cancer.* Eur J Cancer, 2000. 36(10): p. 1200–8.
70. Janezic, S.A., et al., *Germline BRCA1 alterations in a population-based series of ovarian cancer cases.* Hum Mol Genet, 1999. 8(5): p. 889–97.
71. Bjorge, T., et al., *BRCA1 mutations in ovarian cancer and borderline tumours in Norway: a nested case-control study.* Br J Cancer, 2004. 91(10): p. 1829–34.
72. Majdak, E.J., et al., *Prognostic impact of BRCA1 pathogenic and BRCA1/BRCA2 unclassified variant mutations in patients with ovarian carcinoma.* Cancer, 2005. 104(5): p. 1004–12.
73. Malander, S., et al., *One in 10 ovarian cancer patients carry germ line BRCA1 or BRCA2 mutations: results of a prospective study in Southern Sweden.* Eur J Cancer, 2004. 40(3): p. 422–8.
74. Pegoraro, R.J., et al., *P53 codon 72 polymorphism and BRCA 1 and 2 mutations in ovarian epithelial malignancies in black South Africans.* Int J Gynecol Cancer, 2003. 13(4): p. 444–9.
75. Khoo, U.S., et al., *Recurrent BRCA1 and BRCA2 germline mutations in ovarian cancer: a founder mutation of BRCA1 identified in the Chinese population.* Hum Mutat, 2002. 19(3): p. 307–8.
76. Elit, L., et al., *Risk factors for ovarian cancer and early-onset breast cancer in Mongolia.* Eur J Gynaecol Oncol, 2002. 23(5): p. 397–400.
77. Walsh, T., et al., *Mutations in 12 genes for inherited ovarian, fallopian tube, and peritoneal carcinoma identified by massively parallel sequencing.* Proc Natl Acad Sci U S A, 2011. 108(44): p. 18032–7.

78. Ratajska, M., et al., *Cancer predisposing BARD1 mutations in breast-ovarian cancer families*. Breast Cancer Res Treat, 2012. 131(1): p. 89–97.
79. Ben David, Y., et al., *Effect of BRCA mutations on the length of survival in epithelial ovarian tumors*. J Clin Oncol, 2002. 20(2): p. 463–6.
80. Boyd, J., et al., *Clinicopathologic features of BRCA-linked and sporadic ovarian cancer*. JAMA, 2000. 283(17): p. 2260–5.
81. Cass, I., et al., *Improved survival in women with BRCA-associated ovarian carcinoma*. Cancer, 2003. 97(9): p. 2187–95.
82. Ramus, S.J., et al., *Ovarian cancer survival in Ashkenazi Jewish patients with BRCA1 and BRCA2 mutations*. Eur J Surg Oncol, 2001. 27(3): p. 278–81.
83. Kringen, P., et al., *TP53 mutations in ovarian carcinomas from sporadic cases and carriers of two distinct BRCA1 founder mutations; relation to age at diagnosis and survival*. BMC Cancer, 2005. 5: p. 134.
84. Zweemer, R.P., et al., *Survival analysis in familial ovarian cancer, a case control study*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2001. 98(2): p. 219–23.
85. Pal, T., et al., *Improved survival in BRCA2 carriers with ovarian cancer*. Fam Cancer, 2007. 6(1): p. 113–9.
86. Alsop, K., et al., *BRCA mutation frequency and patterns of treatment response in BRCA mutation-positive women with ovarian cancer: a report from the Australian Ovarian Cancer Study Group*. J Clin Oncol, 2012. 30(21): p. 2654–63.
87. Meigs, J.V., *The surgical treatment of cancer of the ovary*. Clin Obstet Gynecol, 1961. 4: p. 846–54.
88. Griffiths, C.T., *Surgical resection of tumor bulk in the primary treatment of ovarian carcinoma*. Natl Cancer Inst Monogr, 1975. 42: p. 101–4.
89. Bristow, R.E., et al., *Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis*. J Clin Oncol, 2002. 20(5): p. 1248–59.
90. du Bois, A., et al., *Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials: by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO)*. Cancer, 2009. 115(6): p. 1234–44.
91. Peiretti, M., et al., *Role of maximal primary cytoreductive surgery in patients with advanced epithelial ovarian and tubal cancer: Surgical and*

oncological outcomes. Single institution experience. Gynecol Oncol, 2010. 119(2): p. 259–64.

92. Aletti, G.D., et al., *Aggressive surgical effort and improved survival in advanced-stage ovarian cancer. Obstet Gynecol, 2006. 107(1): p. 77–85.*

93. Fotopoulou, C., et al., *Can complete tumor resection be predicted in advanced primary epithelial ovarian cancer? A systematic evaluation of 360 consecutive patients. Eur J Surg Oncol, 2010. 36(12): p. 1202–10.*

94. Gonzalez Martin, A., et al., *GEICO (Spanish Group for Investigation on Ovarian Cancer) treatment guidelines in ovarian cancer 2012. Clin Transl Oncol, 2013. 15(7): p. 509–25.*

95. LOOK, M., D. CHANG, and P.H. SUGARBAKER, *Long-term results of cytoreductive surgery for advanced and recurrent epithelial ovarian cancers and papillary serous carcinoma of the peritoneum. International Journal of Gynecological Cancer, 2003. 13(6): p. 764–770.*

96. Muggia, F.M., et al., *Phase III Randomized Study of Cisplatin Versus Paclitaxel Versus Cisplatin and Paclitaxel in Patients With Suboptimal Stage III or IV Ovarian Cancer: A Gynecologic Oncology Group Study. Journal of Clinical Oncology, 2000. 18(1): p. 106.*

97. Vernooij, F., et al., *The outcomes of ovarian cancer treatment are better when provided by gynecologic oncologists and in specialized hospitals: A systematic review. Gynecol Oncol, 2007. 105(3): p. 801–812.*

98. Deraco, M., et al., *Secondary cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for recurrent epithelial ovarian cancer: a multi-institutional study. Bjog, 2012. 119(7): p. 800–9.*

99. Helm, C.W., et al., *Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with and without cytoreductive surgery for epithelial ovarian cancer. Journal of Surgical Oncology, 2008. 98(4): p. 283–290.*

100. Eisenhauer, E.L., et al., *The addition of extensive upper abdominal surgery to achieve optimal cytoreduction improves survival in patients with stages IIIC–IV epithelial ovarian cancer. Gynecologic Oncology, 2006. 103(3): p. 1083–1090.*

101. Cliby, W., et al., *RE: Defining the limits of radical cytoreductive surgery in ovarian cancer. Gynecol Oncol, 2012. 125(2): p. 509–510.*

102. Fitz-Henry, J., *The ASA classification and peri-operative risk. Ann R Coll Surg Engl, 2011. 93(3): p. 185–7.*

103. Wimberger, P., et al., *Impact of age on outcome in patients with advanced ovarian cancer treated within a prospectively randomized phase III*

study of the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group (AGO-OVAR). Gynecol Oncol, 2006. 100(2): p. 300–7.

104. Fotopoulou, C., et al., *Impact of obesity on operative morbidity and clinical outcome in primary epithelial ovarian cancer after optimal primary tumor debulking.* Ann Surg Oncol, 2011. 18(9): p. 2629–37.

105. Vergote, I., et al., *Primary surgery or neoadjuvant chemotherapy followed by interval debulking surgery in advanced ovarian cancer.* European Journal of Cancer, 2011. 47, Supplement 3(0): p. S88–S92.

106. Amunni, G., et al., *[The "age factor" in ovarian cancer. Clinical, therapeutic and prognostic aspects].* Minerva Med, 1998. 89(3): p. 65–75.

107. Aletti, G.D., et al., *Identification of patient groups at highest risk from traditional approach to ovarian cancer treatment.* Gynecol Oncol, 2011. 120(1): p. 23–28.

108. Ozols, R.F., *Paclitaxel (Taxol®) plus carboplatin as first-line treatment for advanced ovarian cancer.* International Journal of Gynecological Cancer, 1996. 6: p. 9–12.

109. Piccart, M.J., et al., *Long-term follow-up confirms a survival advantage of the paclitaxel-cisplatin regimen over the cyclophosphamide-cisplatin combination in advanced ovarian cancer.* Int J Gynecol Cancer, 2003. 2: p. 144–8.

110. McGuire, W.P., et al., *Cyclophosphamide and Cisplatin Compared with Paclitaxel and Cisplatin in Patients with Stage III and Stage IV Ovarian Cancer.* New England Journal of Medicine, 1996. 334(1): p. 1–6.

111. Swart, A.M.C., et al., *Letter to the Editor.* International Journal of Gynecological Cancer, 2004. 14(4): p. 697.

112. Ozols, R.F., *Optimum chemotherapy for ovarian cancer.* Int J Gynecol Cancer, 2000. 10(S1): p. 33–37.

113. du Bois, A. and R. Ozols, *Introduction to the Pre-International Gynecologic Cancer Society Roundtable Meeting: successful management of ovarian cancer.* International Journal of Gynecological Cancer, 2005. 15: p. 1–2.

114. BOOKMAN, M.A., B.E. GREER, and R.F. OZOLS, *Optimal therapy of advanced ovarian cancer: carboplatin and paclitaxel vs. cisplatin and paclitaxel (GOG 158) and an update on GOG0 182-ICON5.* International Journal of Gynecological Cancer, 2003. 13(6): p. 735–740.

115. Kajiyama, H., et al., *Survival benefit of taxane plus platinum in recurrent ovarian cancer with non-clear cell, non-mucinous histology.* J Gynecol Oncol, 2014. 25(1): p. 43–50.

116. Ozols, R.F., et al., *Phase III Trial of Carboplatin and Paclitaxel Compared With Cisplatin and Paclitaxel in Patients With Optimally Resected Stage III Ovarian Cancer: A Gynecologic Oncology Group Study*. *Journal of Clinical Oncology*, 2003. 21(17): p. 3194–3200.
117. Stuart, G.C., et al., *2010 Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) consensus statement on clinical trials in ovarian cancer: report from the Fourth Ovarian Cancer Consensus Conference*. *Int J Gynecol Cancer*, 2011. 21(4): p. 750–5.
118. Pignata, S., et al., *Carboplatin plus paclitaxel versus carboplatin plus pegylated liposomal doxorubicin as first-line treatment for patients with ovarian cancer: the MITO-2 randomized phase III trial*. *J Clin Oncol*, 2011. 29(27): p. 3628–35.
119. Onda, T., et al., *Patients with ovarian carcinoma upstaged to stage III after systematic lymphadenectomy have similar survival to Stage I/II patients and superior survival to other Stage III patients*. *Cancer*, 1998. 83(8): p. 1555–60.
120. Vergote, I., F. Amant, and K. Leunen, *Neoadjuvant chemotherapy in advanced ovarian cancer: What kind of evidence is needed to convince US gynaecological oncologists?* *Gynecol Oncol*, 2010. 119(1): p. 1–2.
121. Greimel, E., et al., *Quality of life of advanced ovarian cancer patients in the randomized phase III study comparing primary debulking surgery versus neo-adjuvant chemotherapy*. *Gynecol Oncol*, 2013. 131(2): p. 437–444.
122. Bristow, R.E. and D.S. Chi, *Platinum-based neoadjuvant chemotherapy and interval surgical cytoreduction for advanced ovarian cancer: a meta-analysis*. *Gynecol Oncol*, 2006. 103(3): p. 1070–6.
123. Vergote, I., et al., *Neoadjuvant chemotherapy in advanced ovarian cancer: On what do we agree and disagree?* *Gynecol Oncol*, 2013. 128(1): p. 6–11.
124. Alberts, D.S., et al., *Intraperitoneal cisplatin plus intravenous cyclophosphamide versus intravenous cisplatin plus intravenous cyclophosphamide for stage III ovarian cancer*. *N Engl J Med*, 1996. 335(26): p. 1950–5.
125. PICCART, M.J., et al., *Intraperitoneal cisplatin versus no further treatment: 8-year results of EORTC 55875, a randomized phase III study in ovarian cancer patients with a pathologically complete remission after platinum-based intravenous chemotherapy*. *International Journal of Gynecological Cancer*, 2003. 13: p. 196–203.
126. Fujiwara, K., et al., *Principles and practice of intraperitoneal chemotherapy for ovarian cancer*. *Int J Gynecol Cancer*, 2007. 17(1): p. 1–20.

127. Bristow, R.E., et al., *Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel versus intravenous carboplatin and paclitaxel chemotherapy for Stage III ovarian cancer: a cost-effectiveness analysis*. *Gynecol Oncol*, 2007. 106(3): p. 476–81.
128. Markman, M., et al., *Phase III trial of standard-dose intravenous cisplatin plus paclitaxel versus moderately high-dose carboplatin followed by intravenous paclitaxel and intraperitoneal cisplatin in small-volume stage III ovarian carcinoma: an intergroup study of the Gynecologic Oncology Group, Southwestern Oncology Group, and Eastern Cooperative Oncology Group*. *J Clin Oncol*, 2001. 19(4): p. 1001–7.
129. Armstrong, D.K. and M.F. Brady, *Intraperitoneal therapy for ovarian cancer: a treatment ready for prime time*. *J Clin Oncol*, 2006. 24(28): p. 4531–3.
130. Yamamoto, S., et al., *Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) in epithelial ovarian neoplasms: correlation with clinicopathology and patient survival, and analysis of serum VEGF levels*. *Br J Cancer*, 1997. 76(9): p. 1221–7.
131. Ramakrishnan, S., et al., *Angiogenesis in normal and neoplastic ovaries*. *Angiogenesis*, 2005. 8(2): p. 169–82.
132. Schumacher, J.J., et al., *Modulation of angiogenic phenotype alters tumorigenicity in rat ovarian epithelial cells*. *Cancer Res*, 2007. 67(8): p. 3683–90.
133. Fernando, N.H. and H.I. Hurwitz, *Inhibition of vascular endothelial growth factor in the treatment of colorectal cancer*. *Semin Oncol*, 2003. 30(3 Suppl 6): p. 39–50.
134. Glade-Bender, J., J.J. Kandel, and D.J. Yamashiro, *VEGF blocking therapy in the treatment of cancer*. *Expert Opin Biol Ther*, 2003. 3(2): p. 263–76.
135. Yang, J.C., et al., *A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer*. *N Engl J Med*, 2003. 349(5): p. 427–34.
136. Rosen, L.S., *Clinical experience with angiogenesis signaling inhibitors: focus on vascular endothelial growth factor (VEGF) blockers*. *Cancer Control*, 2002. 9(2 Suppl): p. 36–44.
137. Gerber, H.P. and N. Ferrara, *Pharmacology and pharmacodynamics of bevacizumab as monotherapy or in combination with cytotoxic therapy in preclinical studies*. *Cancer Res*, 2005. 65(3): p. 671–80.
138. Burger, R.A., et al., *Incorporation of Bevacizumab in the Primary Treatment of Ovarian Cancer*. *New England Journal of Medicine*, 2011. 365(26): p. 2473–2483.

139. Burger, R.A., *Role of vascular endothelial growth factor inhibitors in the treatment of gynecologic malignancies*. J Gynecol Oncol, 2010. 21(1): p. 3–11.
140. Heitz, F., et al., *Bevacizumab in the treatment of ovarian cancer*. Adv Ther, 2012. 29(9): p. 723–35.
141. Mehta, D.A. and J.W. Hay, *Cost-effectiveness of adding bevacizumab to first line therapy for patients with advanced ovarian cancer*. Gynecol Oncol, 2014. 23(14): p. 00037–7.
142. Gallagher, D.J., et al., *Survival in epithelial ovarian cancer: a multivariate analysis incorporating BRCA mutation status and platinum sensitivity*. Ann Oncol, 2011. 22(5): p. 1127–32.
143. Alberts, D.S., et al., *Analysis of patient age as an independent prognostic factor for survival in a phase III study of cisplatin-cyclophosphamide versus carboplatin-cyclophosphamide in stages III (suboptimal) and IV ovarian cancer. A Southwest Oncology Group study*. Cancer, 1993. 71(2 Suppl): p. 618–27.
144. Wright, J.D., et al., *Effect of radical cytoreductive surgery on omission and delay of chemotherapy for advanced-stage ovarian cancer*. Obstet Gynecol, 2012. 120(4): p. 871–81.
145. Mooney, S.J., et al., *Bowel obstruction in elderly ovarian cancer patients: a population-based study*. Gynecol Oncol, 2013. 129(1): p. 107–12.
146. Carney, M.E., et al., *A Population-Based Study of Patterns of Care for Ovarian Cancer: Who Is Seen by a Gynecologic Oncologist and Who Is Not?* Gynecol Oncol, 2002. 84(1): p. 36–42.
147. Bristow, R.E., et al., *Impact of surgeon and hospital ovarian cancer surgical case volume on in-hospital mortality and related short-term outcomes*. Gynecol Oncol, 2009. 115(3): p. 334–338.
148. *Current FIGO staging for cancer of the vagina, fallopian tube, ovary, and gestational trophoblastic neoplasia*. Int J Gynaecol Obstet, 2009. 105(1): p. 3–4.
149. Oken, M.M., et al., *Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group*. Am J Clin Oncol, 1982. 5(6): p. 649–55.
150. Silverberg, S.G., *Histopathologic grading of ovarian carcinoma: a review and proposal*. Int J Gynecol Pathol, 2000. 19(1): p. 7–15.
151. Malpica, A., et al., *Grading ovarian serous carcinoma using a two-tier system*. Am J Surg Pathol, 2004. 28(4): p. 496–504.

152. Oetting, W.S., *Clinical genetics & human genome variation: the 2008 Human Genome Variation Society scientific meeting*. Hum Mutat, 2009. 30(5): p. 852–6.
153. Majdak, E.J., et al., *Prevalence and clinical correlations of BRCA1/BRCA2 unclassified variant carriers among unselected primary ovarian cancer cases - preliminary report*. Eur J Cancer, 2005. 41(1): p. 143–50.
154. Gronwald, J., et al., *High incidence of 4153delA BRCA1 gene mutations in Lithuanian breast- and breast-ovarian cancer families*. Breast Cancer Res Treat, 2005. 94(2): p. 111–3.
155. Janavičius, R., et al., *Haplotype analysis and ancient origin of the BRCA1 c.4035delA Baltic founder mutation*. European Journal of Medical Genetics, 2013. 56(3): p. 125–130.
156. Janavičius, R., *Founder BRCA1/2 mutations in the Europe: implications for hereditary breast-ovarian cancer prevention and control*. The EPMA Journal, 2010. 1(3): p. 397–412.
157. Krylova, N.Y., et al., *BRCA1 4153delA founder mutation in Russian ovarian cancer patients*. Hered Cancer Clin Pract, 2006. 4(4): p. 193–6.
158. Krajc, M., et al., *BRCA2 founder mutation in Slovenian breast cancer families*. Eur J Hum Genet, 2002. 10(12): p. 879–82.
159. Krajc, M., et al., *Five recurrent BRCA1/2 mutations are responsible for cancer predisposition in the majority of Slovenian breast cancer families*. BMC Med Genet, 2008. 9(83): p. 1471–2350.
160. Ozolina, S., et al., *The 4154delA mutation carriers in the BRCA1 gene share a common ancestry*. Fam Cancer, 2009. 8(1): p. 1–4.
161. Harvey, R.G., et al., *Genetic Affinities of the Balts: A Study of Blood Groups, Serum Proteins and Enzymes of Lithuanians in the United Kingdom*. Man, 1983. 18(3): p. 535–552.
162. du Bois, A., et al., *2004 consensus statements on the management of ovarian cancer: final document of the 3rd International Gynecologic Cancer Intergroup Ovarian Cancer Consensus Conference (GCIG OCC 2004)*. Ann Oncol, 2005. 16 Suppl 8: p. viii7–viii12.
163. Redman, M.W., et al., *Modeling the relationship between progression-free survival and overall survival: the phase II/III trial*. Clin Cancer Res, 2013. 19(10): p. 2646–56.
164. Mariani, P., et al., *Symptomatic treatment with lanreotide microparticles in inoperable bowel obstruction resulting from peritoneal carcinomatosis: a*

randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study. J Clin Oncol, 2012. 30(35): p. 4337–43.

165. Laval, G., et al., *Recommendations for Bowel Obstruction With Peritoneal Carcinomatosis: J Pain Symptom Manage.* 2014 May 2. pii: S0885-3924(14)00232-2. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2013.08.022.

166. Laskey, R.A., et al., *Retreatment with bevacizumab in patients with gynecologic malignancy is associated with clinical response and does not increase morbidity.* Onco Targets Ther, 2014. 7: p. 469–76.

167. Gaertner, K., et al., *Additive homeopathy in cancer patients: Retrospective survival data from a homeopathic outpatient unit at the Medical University of Vienna.* Complement Ther Med, 2014. 22(2): p. 320–32.

168. Vaughan, S., et al., *Rethinking ovarian cancer: recommendations for improving outcomes.* Nat Rev Cancer, 2011. 11(10): p. 719–25.

169. Coosemans, A., I. Vergote, and S.W. Van Gool, *Dendritic cell-based immunotherapy in ovarian cancer.* Oncoimmunology, 2013. 2(12): p. 6.

170. Lesnock, J.L., et al., *BRCA1 expression and improved survival in ovarian cancer patients treated with intraperitoneal cisplatin and paclitaxel: a Gynecologic Oncology Group Study.* Br J Cancer, 2013.

171. Artioli, G., et al., *Overall survival in BRCA-associated ovarian cancer: case-control study of an Italian series.* Eur J Gynaecol Oncol, 2010. 31(6): p. 658–61.

172. Vencken, P.M., et al., *Outcome of BRCA1- compared with BRCA2-associated ovarian cancer: a nationwide study in the Netherlands.* Ann Oncol, 2013. 24(8): p. 2036–42.

173. Hotta, K., et al., *Progression-free survival and overall survival in phase III trials of molecular-targeted agents in advanced non-small-cell lung cancer.* Lung Cancer, 2013. 79(1): p. 20–6.

174. Bast, R.C., et al., *Clinical trial endpoints in ovarian cancer: Report of an FDA/ASCO/AACR Public Workshop.* Gynecol Oncol, 2007. 107(2): p. 173–176.

175. Harrison, M.L., et al., *Duration of second or greater complete clinical remission in ovarian cancer: Exploring potential endpoints for clinical trials.* Gynecol Oncol, 2007. 106(3): p. 469–475.

176. Aboshi, M., M. Kaneko, and M. Narukawa, *Factors affecting the association between overall survival and progression-free survival in clinical trials of first-line treatment for patients with advanced non-small cell lung cancer.* J Cancer Res Clin Oncol, 2014. 22: p. 22.

177. Herzog, T.J., et al., *Ovarian cancer clinical trial endpoints: Society of Gynecologic Oncology white paper*. *Gynecol Oncol*, 2014. 132(1): p. 8–17.
178. Naik, R., et al., *The "definitive" trial of surgical cytoreduction in advanced-stage ovarian cancer*: *Int J Gynecol Cancer*. 2013 May;23(4):588-91. doi: 10.1097/IGC.0b013e31828cd7e0.
179. Swart, A.M., et al., *The European Canadian Intergroup trial (OV10 trial) and the US Gynaecologic Oncology Group trial (GOG 111)*. *Int J Gynecol Cancer*, 2004. 14(4): p. 697; author reply 698.
180. Sandercock, J., M.K. Parmar, and V. Torri, *First-line chemotherapy for advanced ovarian cancer: paclitaxel, cisplatin and the evidence*. *Br J Cancer*, 1998. 78(11): p. 1471–8.
181. Tan, D.S., et al., *"BRCAness" syndrome in ovarian cancer: a case-control study describing the clinical features and outcome of patients with epithelial ovarian cancer associated with BRCA1 and BRCA2 mutations*. *J Clin Oncol*, 2008. 26(34): p. 5530–6.
182. Adams, S.F., et al., *A high response rate to liposomal doxorubicin is seen among women with BRCA mutations treated for recurrent epithelial ovarian cancer*. *Gynecol Oncol*, 2011. 123(3): p. 486–91.
183. Rudaitis, V., et al., *BRCA1/2 mutation status is independent factor of improved survival for advanced stage (III-IV) ovarian cancer*. *Int J Cancer*, 2014.
184. Harter, P., et al., *Prognostic and predictive value of the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO) score in surgery for recurrent ovarian cancer*. *Gynecol Oncol*, 2014. 132(3): p. 537–41.
185. Rochon, J., A. du Bois, and T. Lange, *Mediation analysis of the relationship between institutional research activity and patient survival*. *BMC Med Res Methodol*, 2014. 14(9): p. 1471–2288.
186. Zapardiel, I., et al., *Splenectomy as part of primary cytoreductive surgery for advanced ovarian cancer: a retrospective cohort study*. *Int J Gynecol Cancer*, 2012. 22(6): p. 968–73.
187. Peiretti, M., et al., *Rectosigmoid resection at the time of primary cytoreduction for advanced ovarian cancer. A multi-center analysis of surgical and oncological outcomes*. *Gynecol Oncol*, 2012. 126(2): p. 220–3.
188. Trillsch, F., et al., *Treatment reality in elderly patients with advanced ovarian cancer: a prospective analysis of the OVCAD consortium*. *J Ovarian Res*, 2013. 6(1): p. 1757–2215.

189. Powell, C.B., et al., *Risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA mutation carriers: role of serial sectioning in the detection of occult malignancy*. J Clin Oncol, 2005. 23(1): p. 127–32.

9. MOKSLINIŲ PUBLIKACIJŲ IR PRANEŠIMŲ SĄRAŠAS DISERTACIJOS TEMA

Mokslinės publikacijos

1. Janavičius R., Andrėkutė K., Mickys U., Rudaitis V., Brasiūnienė B., Griškevičius L. Apparently "BRCA-related" breast and ovarian cancer patient with germline TP53 mutation. *Breast J.* 2011; 17(4):409–15.
2. Janavičius R., Rudaitis V., Feng B.J., Ozolina S., Griškevičius L., Haplotype analysis and ancient origin of the *BRCA1* c.4035delA Baltic founder mutation. *Eur J Med Genet.* 2013; 56(3):125–30.
3. Lūža T., Ožalinskaitė A., Rudaitis V. The rate and role of diaphragmatic peritonectomy in optimal cytoreduction in patients with advanced stage ovarian cancer: a prospective study of 100 patients. *Acta medica Lituanica.* 2014; 21(1):1–7.
4. Janavičius R., Rudaitis V., Mickys U., Elsakov P., Griškevičius L. Comprehensive *BRCA1* and *BRCA2* mutational profile in Lithuania. *Cancer Genetics.* 2014; DOI: 10.1016/j.cancergen.2014.05.002. (priimtas spaudai).
5. Rudaitis V., Zvirblis T., Kanopiene D., Janulynaite D., Griškevičius L., Janavicius R. *BRCA1/2* mutation status is independent factor of improved survival for advanced stage (III-IV) ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2014; (priimtas spaudai).


Moksliniai pranešimai

1. V. Rudaitis, R. Janavičius, L. Griškevičius. Should detection of BRCA genes be used routinely in treatment of ovarian cancer? The international conference Evolutionary Medicine: New solutions for old problems. June 12–15, 2012, Vilnius.
2. V. Rudaitis, R. Janavičius, L. Griškevičius. Išplitusio kiaušidžių vėžio biožymenų tyrimas. Tarptautinė konferencija Vilniaus universiteto

Medicinos fakulteto Akušerijos ir ginekologijos klinikos įkūrimo
210 m. sukakčiai paminėti. 2013 m. gruodžio 13 d., Vilnius.

10. PRIEDAI

1 priedas. Leidimas atlikti biomedicininį tyrimą



VILNIAUS UNIVERSITETO MEDICINOS FAKULTETAS
Kodas 21.930813, M.K. Čiurlionio 21/27, 03101, Vilnius Tel.(85) 2398700, 2398700, faks. 2398705, el.p. r15@mf.vu.lt

VILNIAUS REGIONINIS BIOMEDICININIŲ TYRIMŲ ETIKOS KOMITETAS
M.K. Čiurlionio 21/27, LT-03101, Vilnius Tel.(85) 2686998, el.p.: r15@mf.vu.lt

LEIDIMAS ATLIKTI BIOMEDICININIŲ TYRIMĄ

2010-12-08 Nr. 158200-12-271-64

Biomedicininio tyrimo pavadinimas:

Kiaušidžių vėžio biopsijų tyrimas


Proekolo Nr.: KVBT-001
Versija: 1
Data: 2010.11.09
Asmens informavimo forma ir informacijos nematymo forma: lietuvių kalba
Versija: 2
Data: 2010.12.02
Onkologinės šeimėnės štreifijos anketa (lietuvių kalba):
Versija: -
Data: 2010.11.12
Pagrindinis tyrėjas: V. Rudaitytis


Biomedicininio tyrimo vieta:

[staigos pavadinimas: Vilniaus universitetinė ligoninė Santariškių klinikos
[staigos adresas: Santariškių g. 2, LT-08661 Vilnius

Leidimas išduotas Vilniaus regioninio biomedicininių tyrimų etikos komiteto posėdžio (protokolas Nr. 158200-2010/12), vykusio 2010 m. gruodžio 07 d., sprendimu.

Vilniaus regioninio biomedicininių tyrimų etikos komiteto eksperto grupės nariai			
Nr.	Vardas, pavardė	veiklos sritis	dalyvavo posėdyje
1	doc. Dr. Laimutė Jekavičiūtė	filosofija	taip
2	doc. Dr. Kestutis Žemaitis	epidemiologija	taip
3	dr. Gylys Andrius	teisė	ne
4	dr. Vaida Veršytė	visuomenės sveikata	ne
5	doc. dr. Jolanta Gulbickienė	medicina	ne
6	doc. dr. Vytautė Pečiulienė	medicina, odontologija	taip
7	Laumė Malinauskienė	medicina	taip
8	dr. Gintara Pastarackaitė	klinikinė psichologija	taip
9	Ugnė Šakalaitė	psichologija	taip

Pirmizininke  Vytautė Pečiulienė



2 priedas. Informuoto asmens sutikimo forma

Informuoto sutikimo forma – Protokolas

Puslapis 1 iš 5

INFORMUOTO SUTIKIMO FORMA INFORMACIJA APIE TYRIMĄ

Tyrimo užsakovas: Vilniaus universitetas Medicinos fakultetas
Protokolo numeris: **Nr.158200-12-271-64**
Protokolo pavadinimas Kiaušidžių vėžio biožymenų tyrimai
Pagrindinis tyrėjas: Vilius Rudaitis
Adresas: Santariškių 2, LT- 08661 Vilnius, Lietuva
Telefonas: +370 85636509

PRAŠOME ATIDŽIAI PERSKAITYTI

Jūsų prašome laisvanoriškai dalyvauti moksliniame tyrime „Kiaušidžių vėžio biožymenų tyrimai“. Prieš sutikdami dalyvauti šiame tyrime prašome atidžiai perskaityti čia pateiktą informaciją ir užduoti visus iškilusius klausimus, kol įsitikinsite, kad tiksliai suprantate ką reiškia dalyvavimas šiame tyrime.

TYRIMO TIKSLAS

Šiame tyrime bus tiriami kiaušidžių vėžio molekuliniai, genetiniai žymenys, kurie ateityje gali turėti įtakos tolimesniam šios ligos gydymui bei padės įvertinti paveldimą ligos priežastį. Visoms pacientėms, sergančioms kiaušidžių vėžiu, bus nustatomos tam tikros genų mutacijos. Tiriamos genų mutacijos galimai turi prognozinę vertę sergančiosioms bei taip labai svarbią prognozinę vertę sveikoms artimoms pacientėms giminaitėms.

Pacientės savarankiškai ar su gydytojo pagalba užpildys šeiminei onkologinės istorijos anketą, kurioje nurodys, ar kam nors iš giminaičių buvo diagnozuota piktybinių onkologinių ligų.

Tyrimė dalyvaus maždaug 100–120 Lietuvos moterų, sergančių išplitusiu kiaušidžių vėžiu. Pacientės, sergančios kiaušidžių vėžiu, bus tiriamos dėl įvairių molekulinų žymenų, kurie gal būt nurodys, kad gydymas šiuo metu bendrai priimtais preparatais gali būti nepakankamai efektyvus, kas ateityje galės padėti pagerinti šios ligos gydymą. Pacienčių, kurioms bus nustatytas pakitęs *BRCA1* ar *BRCA2* genas artimiausiems giminaičiams po gydytojo onkogenetiko konsultacijos taip pat bus galima atlikti ikisimptominių genetinį tyrimą ir nustatyti riziką sirgti tam tikromis piktybinėmis ligomis (pvz. kiaušidžių, krūties, skrandžio, prostatos piktybiniais susirgimais), kas padėtų jų išvengti. Standartiškai gydytojo onkogenetiko konsultacijos ir *BRCA1/2* genų tyrimai indikuotini kai yra keli kiaušidžių ir/ar krūties vėžio atvejai šeimoje, tačiau iki galo nėra aišku, kaip dažnai šių genų pakitimai randami atsitiktinėje kiaušidžių vėžių sergančių pacienčių imtyje mūsų šalyje.

Pacientės prieš ir po operacijos gaus standartinį gydymą. Po operacijos pašalintame navike ir pacienės kraujyje bus tiriami genetiniai žymenys (*BRCA1/2*, *ERCC1*, *P53*).

TYRIME TAIKOMOS PROCEDŪROS

Jeigu sutiksite dalyvauti tyrime, gydytojas įvertins ar atitinkate visus kriterijus reikalingus tyrimui.

Prieš atliekant operacinį gydymą, imant kraujo tyrimus būtinus operacijai, iš Jūsų bus paimtas vienas papildomas mėgintuvėlis kraujo – apie 3 ml. Iš baltųjų kraujo kūnelių (leukocitų) išskirtoje genetinėje medžiagoje (DNR), bus tiriami genetiniai kiaušidžių vėžio žymenys. Šie tyrimai nesukels jokio pavojaus ar papildomų nepatogumų jūsų sveikatai.

Operacijos metu pašalinti audiniai bus tiriami histologiškai planiniu būdu. Papildomai bus atliekami pašalintų audinių išplėstiniai tyrimai, kurie ateityje gal būt padės parinkti efektyvesnį kiaušidžių vėžio gydymą, arba prognozuoti atsaką į jį.

POTENCIALI ŠIO TYRIMO NAUDA

Jūs būsite visapusiškai ištirta, gausite informaciją apie savo sveikatos būklę. Nustačius pakitusį geną, su Jumis bus susiekta telefonu ir rekomenduota gydytojo onkogenetiko konsultacija, kurios metu Jūs gausite išsamesnę informaciją apie genetinį ligos pagrindą, tyrimų naudą Jums ir Jūsų artimiesiems, aptartos tolimesnės stebėsenos ir gydymo rekomendacijos. Jūsų giminaičiams bus galima atlikti ikisimptominį genetinį tyrimą, kuris leis įvertinti, kam yra tikslinga reguliari stebėseną ir kaip įmanoma jos išvengti; taip pat atrinkti tuos, kuriems genetinė rizika nėra padidėjusi. Patys artimiausi Jūsų giminaičiai galės žinoti tikimybę susirgti šia liga ir ankščiau ją nustatyti arba visai jos išvengti. Panašaus pobūdžio kiaušidžių ir krūtų onkologinių ligų genetiniai tyrimai pasaulyje atliekami daugiau nei 15 metų; jie yra efektyvi paveldimo vėžio kontrolės priemonė.

Tyrimo mokslinė nauda – mes tikimes, kad šis tyrimas ateityje padės nustatyti pacienčių grupę, kurioms bus galima individualiai parinkti efektyvesnį gydymą; taip pat leis geriau suprasti paveldimo kiaušidžių vėžio paplitimą mūsų šalyje.

NUMATOMA RIZIKA IR NEPATOGAI

Atsakydami į šeiminės onkologinės istorijos anketos klausimus bei sutikdami, kad būtų atliekami genetiniai tyrimai, Jus visiškai nerizikuojate savo sveikata. Informacijos apie Jūsų sveikatos būklę konfidencialumas bus užtikrintas tuo, kad tyrimo dokumentuose nebus nurodoma Jūsų vardas ir pavardė, o tik suteiktas Jums priskirtas kodinis numeris.

KOMPENSACIJA

Šis tyrimas yra nepriklausomas Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto ir Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų darbuotojų tyrimas. Numatomų atlikti molekulinį genetinį tyrimų darbo sąnaudos bus dalinai

kompensuojamos iš mokslinio tyrimo projekto „Molekuliniai žymenys krūties ir kiaušidžių vėžio prevencijai, ankstyvai diagnostikai bei gydymui“, kuri finansuoja Lietuvos Mokslo Taryba, projekto vadovas dr. Ramūnas Janavičius. Dalyvaudami šiame tyrime Jūs nepatirsite jokių papildomų išlaidų. Už dalyvavimą tyrime Jums nebus mokama.

SURINKTOS INFORMACIJOS NAUDOJIMAS IR KONFIDENCIALUMAS

Informacija, surinkta apie Jus šio tyrimo metu, tyrimo užsakovo bus naudojama tik šios studijos tikslams, bet ne kitiems moksliniams tyrinėjimams. Informacija bus laikoma popierinėse ir elektroninėse laikmenose, kur Jūs nebusite identifikuotas vardu. Visa informacija bus žymima tik kodiniu numeriu. Tai bus daroma, kad garantuoti Jūsų privatumą. Skelbiant studijos rezultatus, visa informacija apie Jus išliks konfidenciali. Kaip minėjome, Jūsų vardui bus priskirtas kodinis numeris. Oficialios institucijos, etikos komitetų atstovai, studijoje dalyvaujantis personalas ir tyrimo užsakovo atstovai gali naudotis šiuo sąrašu tikrinant medicininius įrašus. Jūsų medicininiai įrašai nebus skelbiami ir bus saugomi įstatymo numatyta tvarka. Pasirašydamas šią formą Jūs suteikiate teisę tiesiogiai naudoti jūsų medicininius dokumentus. Tyrimo užsakovas imsis visų priemonių, kad garantuoti Jūsų privatumą. Informacija apie Jus bus surinkta ir saugoma tyrimo užsakovo tiek, kiek reikalinga studijos tikslams pasiekti. Visą surinktą informaciją galite pasitikslinti pas gydytoją ir pataisyti visus netikslumus vėliau.

Jeigu Jūs nutarsite nutraukti dalyvavimą studijoje, iki to laiko surinkta informacija gali būti naudojama studijos užsakovo įstatymų numatyta tvarka.

LAISVANORIŠKAS DALYVAVIMAS IR PASITRAUKIMAS IŠ TYRIMO

Jūsų dalyvavimas šiame tyrime yra laisvanoriškas. Jei Jūs nuspręsite dalyvauti, Jums reikės pasirašyti šią informuoto asmens sutikimo formą. Galite bet kada

atsisakyti dalyvauti tyrime arba pasitraukti iš jo, ir dėl to nebūsite baudžiamas, nei bus atimamos privilegijos, kurios Jums priklauso kitu atveju. Tai nulems tyrime dalyvaujančio gydytojo jums teikiamos medicinos pagalbos kokybės. Norėdami pasitraukti iš tyrimo, prašome apie tai pranešti gydytojui tyrėjui. Tyrimo gydytojas gali bet kuriuo metu nutraukti Jūsų dalyvavimą tyrime be Jūsų sutikimo, jeigu yra įsitikinęs, kad toliau tyrime Jums nėra naudinga dalyvauti. Nepriklausomas etikos komitetas, institucinės priežiūros taryba, priežiūros institucijos arba tyrimo užsakovas taip pat gali Jus pašalinti iš tyrimo.

Jums pasitraukus iš tyrimo iki tol surinkti duomenys vis tiek gali būti apdorojami, jeigu tai leidžia įstatymai.

ATSAKINGI ASMENYS ESANT NEAIŠKUMŲ

Norėdami išsiaiškinti susijusius su Jūsų dalyvavimu šiame tyrime klausimus, arba jeigu Jums atsiranda bet kokie pašaliniai reiškiniai ar su tyrimu susiję sveikatos sutrikimai ir Jums būtina skubi medicininė pagalba, nedelsdami kreipkitės į **pagrindinį tyrėją gyd. Vilių Rudaitį (tel. 865636509)**.

Norėdami gauti informaciją apie Jūsų kaip tyrimo subjekto teises ir pasikalbėti su nesusijusiu su šiuo tyrimu asmeniu, kreipkitės į Vilniaus regioninį Biomedicininį tyrimų komitetą (adresas M. K. Čiurlionio 21/27, LT-03101, Vilnius, tel.(85)2686998, el.p.: rbet@mf.vu.lt

INFORMUOTO ASMENS SUTIKIMO DALYVAUTI TYRIME FORMA

Šioje sutikimo formoje pateikta informacija padedanti Jums apsispręsti dėl dalyvavimo tyrime. Jeigu yra dar neatsakytų klausimų, klauskite tyrimą vykdančio gydytojo arba kitų tyrime dalyvaujančių darbuotojų, prieš pasirašydami šią sutikimo formą.

Jūs perskaitėte šį sutikimą, kuris yra atspausdintas lietuvių kalba. Šis tyrimas buvo pakankamai išaiškintas, visi klausimai, susiję su tyrime naudojamomis procedūromis, galima rizika ir nauda, nepatogumu ir šalutiniais reiškiniais, yra atsakyti. Jeigu turite papildomų klausimų apie šį tyrimą, turite susisiekti su aukščiau nurodytu asmeniu.

Remiantis šia informacija, Jūs laisvanoriškai sutinkate dalyvauti šiame tyrime.

Spausdintinėmis raidėmis tiriamojo vardas ir pavardė

Tiriamojo parašas

Data

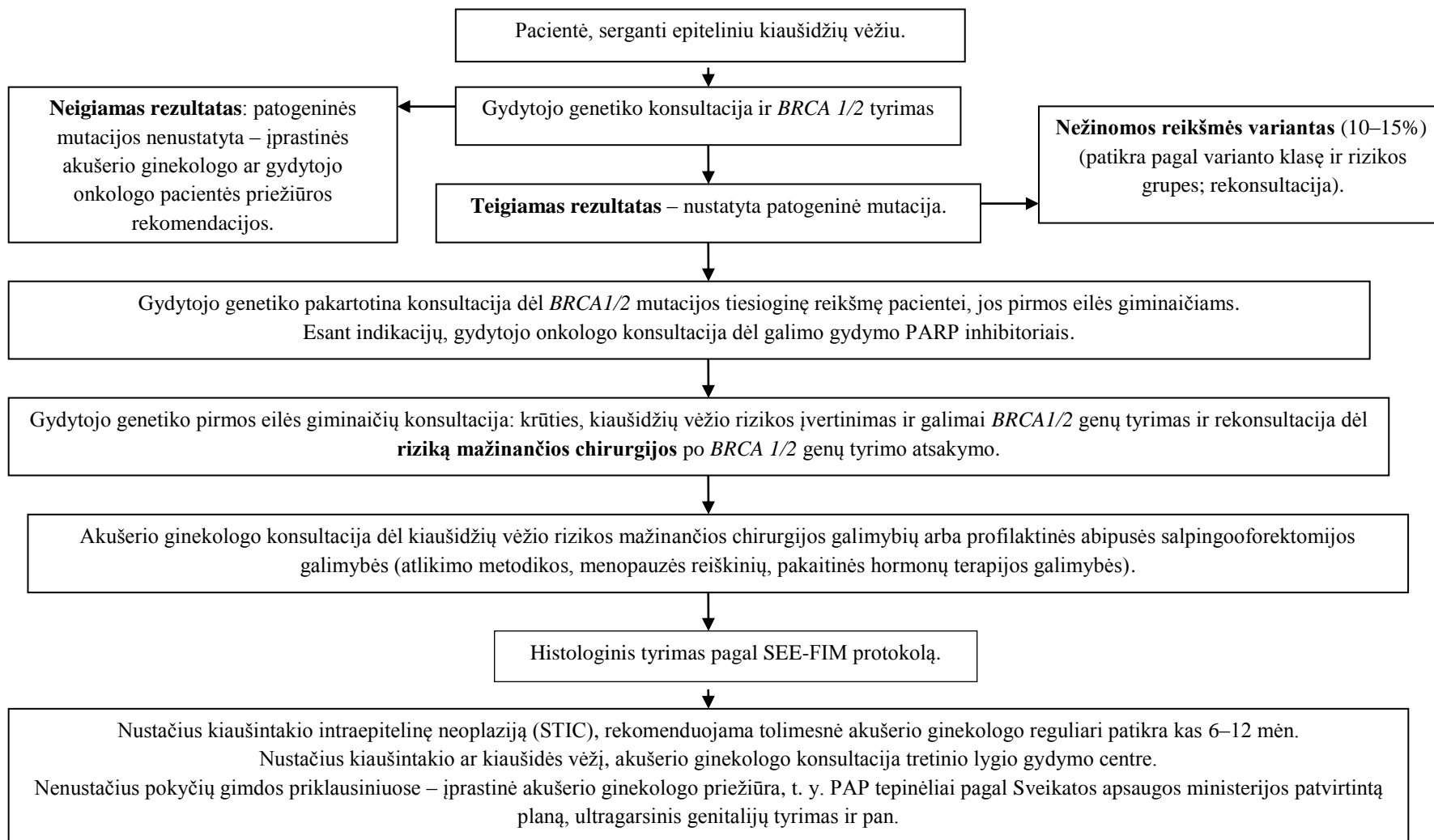
Spausdintinėmis raidėmis pagrindinio tyrėjo

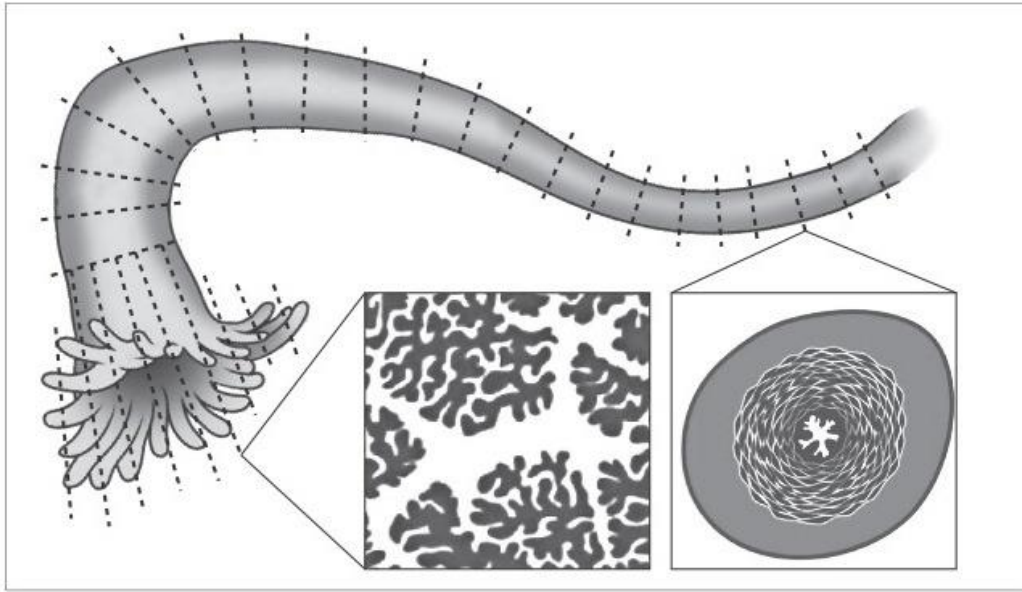
Data

arba jo įgalioto asmens parašas

Tiriamojo inicialai: _____

3 priedas. Kiaušidžių vėžiui sergančių pacienčių *BRCA1/2* genų paieškos rekomenduojamas algoritmas





SEE-FIM (angl. “Sectioning and Extensively Examining the FIMbriated End”) protokolas [15, 189]. *BRCA1/2* mutacijas turinčių pacienčių patologiniam ištyrimui po PBSO turi būti pristatyta visa kiaušidžių ir kiaušintakių medžiaga, net jei makroskopiškai ji atrodo nepakitusi. Amputavus kiaušintakių piltuvinę dalį (lot. *infundibulum*) ir fimbrijų segmentą, turi būti atliekami išilginiai pjūviai, siekiant daugiau eksponuoti kiaušintakių raukšles. Sąsmauka (lot. *isthmus*) ir ampulė turi būti pjaustomos 2–3 mm intervalo skersiniais pjūviais. (Dailininkas Rokas Stulpinas).

PADĖKA

Mano mokslinis darbas užtruko daugiau nei penkerius metus. Šiuo laikotarpiu aš sutikau daug kolegų, bendraminčių, draugų, pacienčių, kurie padėjo man užbaigti pradėtą tyrimą. Nenorečiau įžeisti nė vieno iš man padėjusiųjų nepadėkodamas už pagalbą, be kurios šis mokslinis darbas nebūtų atliktas iki galo, todėl jeigu ką ir praleisiu, neabejokite, – Jūs tikrai liksite mano širdyje.

Pirmiausia noriu išreikšti nuoširdžią padėką savo moksliniam vadovui prof. dr. Laimonui Griškevičiui už tikėjimą, kad klinicistas, dirbdamas praktinį darbą, gali atlikti ir mokslinį tyrimą, taip pat už reiklumą, vertusį mane laiku pabaigti būtinus mokslinio darbo etapus.

Didžiulė padėka mano moksliniam konsultantui dr. Ramūnui Janavičiui, be kurio idėjų, lėšų paieškų *BRCA* genų tyrimams, bendraautorystės, šis darbas nebūtų atliktas.

Noriu padėkoti Vilniaus universiteto Vidaus ligų, šeimos medicinos ir onkologijos klinikos vadovui prof. dr. Virginijai Šapokai ir šios klinikos prof. dr. Vytautui Kasiulevičiui už palaikymą, mokslinę pagalbą ir metodologinius patarimus.

Dėkoju Hematologijos, onkologijos ir transfuziologijos centro darbuotojui Tadui Žvirbliui už pagalbą statistiškai apdorojant disertacijos duomenis.

Nuoširdus ačiū Nacionalinio vėžio instituto doc. dr. Simonai Letautienei už pakvietimą stoti į doktorantūrą ir Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų prof. dr. Eugenijui Lesinskui ir prof. dr. Vytautui Usoniui už paskatinimą nemesti pradėtų doktorantūros studijų.

Noriu padėkoti visiems Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų Ginekologijos skyriaus ir Onkologijos-chemoterapijos skyriaus bendradarbiams už pagalbą gydant kiaušidžių vėžiu sergančias pacientes. Labai dėkoju kolegoms dr. Marijui Gutauskui ir dr. Vitalijui Sokolovui už pagalbą gydant išplitusį kiaušidžių vėžį.

Nuoširdžiausiai dėkoju savo žmonai Linai už kasdieninę buitį, kuri gulė ant jos pečių (aš gi rašiau disertaciją!). Dėkoju savo nuostabiems vaikams Ugnei ir Jonui už saikingą trukdymą bei uošvienei dr. Kornelijai Mačiulienei už mokslinio darbo vykdymo kontrolę; pastaraisiais metais su jai būdingu žemaitišku atkaklumu, nebijodama bręstančio mokslininko emocijų, ji kas dvi paras pasiteiraudavo, ar dar daug liko iki disertacijos pabaigos... Dėkoju savo mamai Ritai, kuri išmokė garbingai siekti tikslo nepaminant kitų orumo.

Galiausiai noriu padėkoti visoms pacientėms, kurių ryžtas gydytis bei dalyvauti šiame tyrime įkvėpė baigti pradėtą mokslinį darbą.