

Врз основа на член 27 став (1) од Законот за здравствената заштита („Службен весник на Република Македонија“ број 43/12, 145/12, 87/13, 164/13, 39/14 и 43/14), министерот за здравство донесе

У П А Т С Т В О
ЗА ПРАКТИКУВАЊЕ НА МЕДИЦИНА ЗАСНОВАНА НА ДОКАЗИ ПРИ
ЕПИТЕЛИЈАЛЕН ОВАРИЈАЛЕН КАРЦИНОМ

Член 1

Со ова упатство се пропишува третманот при епителијалниот оваријален карцином.

Член 2

Начинот на третман на епителијалниот оваријален карцином е даден во прилог, кој е составен дел на ова упатство.

Член 3

Здравствените работници и здравствените соработници ја вршат здравствената дејност на третман на епителијалниот оваријален карцином, по правило согласно ова упатство.

По исклучок од став 1 на овој член, во поединечни случаи по оценка на докторот, може да се отстапи од одредбите на ова упатство, со соодветно писмено образложение за причините и потребата за отстапување и со проценка за натамошниот тек на третманот, при што од страна на докторот тоа соодветно се документира во писмена форма во медицинското досие на пациентот.

Член 4

Ова упатство влегува во сила наредниот ден од денот на неговото донесување.

Бр. 07-2869/1
12 март 2014 година
Скопје

МИНИСТЕР
Никола Годоров

ЕПИТЕЛИЈАЛЕН ОВАРИЈАЛЕН КАРЦИНОМ

МЗД Упатства
Мај 2010

- Инциденца
- Дијагноза
- Одредување на стадиум и проценка на ризикот
- План за третман
- Следење
- Препораки
- Референци

ИНЦИДЕНЦА

Ракот на јајникот е деветти најчест рак кај жените (со исклучок на ракот на кожата). Тој е рангиран како петта причина за смрт кај жените. Во САД се регистрираат 21 550 нови случаи и 14 600 смртни случаи на годишно ниво. Постојат, меѓутоа, големи варијации во инциденцата на ракот на јајникот во различни области на светот, во Европската унија проценетиот број на новодијагностицирани случаи беше 42 700 во 2004 година со смртност од 12/100 000 жени / година. Поголемиот дел од овие смртни случаи се како резултат на серозен хистолошки тип и околу половина од жените кои се дијагностицирани на околу 60-годишна возраст или постари. Ракот на јајникот е важно јавно здравствено прашање во западните земји, иако > 50% од новите случаи, дијагностицирани секоја година во светот, се случуваат во земјите во развој.

Неколку фактори на ризик се поврзани со ракот на јајник, како што се дебелина, употреба на одредени лекови за фертилитет, но најбитна е сиромашна репродуктивна историја и долго времетраење на репродуктивна активност: рана менарха и доцна менопауза. Друг важен фактор на ризик е генетската предиспозиција, всушност жените кои имаат BRCA1 или BRCA2 мутации.

Фактори кои се поврзуваат со намален ризик од рак на јајник се употребата на орални контрацептиви, доење, хистеректомија, профилактичка оофоректомија.

ПАТОЛОГИЈА

Традиционален патолошки пристап.

Околу 90% од примарните малигни оваријални тумори се епителни карциноми. Повеќето се смета дека произлегуваат од површниот епител на јајниците или Mullerian форми, вклучувајќи ја и дисталната фалопиева цевка, како и перитонеални тумори од примарно оваријално потекло. Класификацијата на оваријални тумори од светската здравствена организација (СЗО) препознава шест големи хистолошки типови (серозен, муцинозен, ендометриоиден, јасно светлоклеточен, по потекло од преоден епител и сквамозен). Секој тип понатаму се дели во три прогностички категории (бенигни, малигни и интермедиерни, познати како тумори со граничен малигнитет или низок малиген потенцијал или атипични пролиферативни тумори). Во моментов, се смета дека една универзална, мултифакториелна класификација за сите оваријални карциноми е тешко да се примени.

Неодамнешен напредок

Со признавањето на релевантни поттипови и префинетост на прогностичките критериуми, сега постои доказ дека ракот на јајникот претставува група од различни ентитети со различни типови на карциногенеза.

Генерално, најголемиот напредок е следново:

- Муцинозните тумори се состојат од две подгрупи, едните се т.н. ендоцервикални (seromucinous или Mullerian) муцинозни тумори, обично во категоријата на граничен малигнитет и слични на серозните тумори со граничен малигнитет. Втората подгрупа се туморите од интестиналниот тип, од примарно оваријално потекло, многу важни во разликувањето од метастатски карцином од горниот гастроинтестинален тракт (вклучувајќи го билијарниот тракт), панкреасот и грлото на матката.
- Туморите со граничен малигнитет (borderline tumours) се сметаат за прекурсори на серозните карциноми со низок степен на малигнитет. Тие може, исто така, да се муцинозни и поретко ендометриоидни форми.
- Кај серозните тумори со висок степен на малигнитет, степенот на диференцијација не е од практична важност, ниту е прогностички важен, битно е само јасно да се разграничат од туморите со граничен малигнитет.

Конвенционални серозни карциноми со висок и низок степен на малигнитет

Околу 80% -85% од сите оваријални карциноми во западните земји се серозни типови. До 95% од пациентите со серозен карцином се според FIGO¹ во напреднати стадиуми III-IV, додека според FIGO во стадиум I, сериозните карциноми се многу ретки.

Серозните карциноми обично покажуваат папиларна или микропапиларна архитектура и солиден раст со решетовидни и трабекуларни карактеристики. Последни патолошки и молекуларни студии укажуваат на тоа дека секреторниот епител на фалопиевите цевки, може да биде место за потекло на серозните тумори со висок степен на малигнитет.

Серозните карциноми, со низок степен на малигнитет, се карактеризираат со лесна атипича на клетките и со ниска митотска активност.

Ендометриоидни и јасноклеточни карциноми

Ендометриоидните карциноми се со намалена честота во појавувањето и опфаќаат околу 10% од сите оваријални карциноми. Clear cell (јасноклеточните) карциноми се околу 5% од сите оваријални карциноми и се особено чести кај јапонските жени. Најчесто ендометриоидните и јасноклеточните карциноми се според FIGO во стадиум I или II. Ендометриоидниот карцином е најчестиот тумор во FIGO стадиум I.

Карциноми од преодниот епител (transitional cell carcinoma)

Карциномите по потекло од преодниот епител се прилично чести, најчесто со висок степен на малигнитет и имунофенотип (експресија на WT1 и p53) во рамките на серозните типови.

Други типови на карциноми

Овде спаѓа голема група на тумори кои можат да се препознаат како Mullerian муцинозни форми на карцином, ендоцервикални, серозни или мешани серомуцинозни форми, главно, со низок малиген потенцијал. Овие тумори обично покажуваат поврзаност со ендометриоза. Овде се вбројуваат и други недиференцирани карциноми на јајникот, со потекло од површниот епител, а се однесуваат како серозните карциноми.

Молекуларна корелација и патогенетски пристап

Супкласификацијата на Курман, заснована на патологијата и генетиката на туморите, се состои од две групи тип I и тип II. Во тип I спаѓаат туморите кои произлегуваат од добро

¹ FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics).

диференцирани прекурзорни лезии, тумори со граничен малигнитет, некои од нив се однесуваат променливо, како муцинозни, ендометриоидни и јасноклеточни карциноми, а други се споро растечки неоплазми (серозни карциноми со низок степен на малигнитет). Овој тип на тумори покажуваат бројни различни мутации (KRAS, BRAF, PTEN, β -катенин) и се релативно генетски стабилни.

Тип II туморите, спротивно на претходната група, се со висок малиген потенцијал, биолошки се агресивни тумори, без препознатливи прекурзорни лезии и започнуваат на *de novo*; прототип им се серозните карциноми; вклучувајќи група на високо малигни карциноми од преодниот епител, малигни мешани мезодермални тумори (MMMTs) и недиференцирани тумори. Овој тип тумори покажуваат генетска нестабилност и TP53 мутации. Наследните форми на оваријален карцином со BRCA1 и BRCA2 мутациите припаѓаат на тип II туморите.

ДИЈАГНОЗА

Најчести симптоми се абдоминална непријатност или нејасни болки, промени во празнење на дебелото црево, рана ситост, диспепсија и надуеност. Присуството на маса во карлицата при клиничка евалуација е важен знак при поставувањето на дијагнозата. Болеста може да започне со опструкција на дебелото црево, поради интраабдоминална маса или тешкотии во дишењето поради плеврален излив. Во рана фаза на болеста, пациентката може да се жали на нередовни менструации, ако таа е во пременопаузален период. Ако карличната маса врши компресија на мочниот меур или ректумот, ќе се појави симптоматологија на уринарна зачестеност и /или запек. Во напредната фаза на болеста, пациентите најчесто имаат симптоми, поврзани со асцит и абдоминална дистензија поради масите. Симптомите вклучуваат абдоминална дистензија, надуеност, запек, гадење, анорексија или почеток на ситост. Во стадиум IV болест, останување без здив поради плеврална ефузија е, исто така, чест симптом. Ако се присутни нодални метастази, зголемени ингвинални, супраклавикуларни и аксиларни јазли може да се палпираат. Серумскиот CA125 широко се користи како туморски маркер, високо специфичен за епителна неоплазма на јајник. Понекогаш, лажно позитивни резултати може да се изведат од неколку услови, особено од оние, поврзани со перитонеално воспаление, како ендометриоза, аденом, пелвична воспалителна болест, менструација, бенигни цисти. Специфичноста на серумскиот CA125, според една ретроспективна анализа во Шведска, беше 98,5% кај жените на возраст над 50 години, но пониска (94,5%) за оние кои се помлади од 50 (односно тука имала пониска позитивна предвидувачка вредност).

Трансвагиналната ултрасонографија е еден од честите дијагностички методи, вклучени меѓу постапките за оцена на карличната маса. Присуство на оваријална маса, солидна или цистична, септирана или несептирана, асцит или перитонеални метастази, се високо суспектни за напреднат оваријален карцином. Употребата на мултимодален скрининг (одредување на серумски CA125 и ултразвук) за рано откривање на рак на јајниците се чини дека е ефективно. Голема рандомизирана контролирана студија покажа дека употребата на CA125 со ултразвук има повисока специфичност од трансвагинален ултразвук сам да открие примарна оваријална неоплазма. И покрај овие резултати кои ветуваат, овој мултимодален скрининг не се смета сè уште за златен стандард за рано откривање на ракот на јајник. Други техники, како што се магнетната резонанца (МРИ) или позитрон емисионата томографија (ПЕТ), може да обезбедат дополнителни информации. Целта е откривање на разликата помеѓу бенигните аднексални лезии, од оние кои бараат дополнително патолошка проценка за малигнитет. За лезии неопределени на ултразвук, МРИ ја зголемува специфичноста на евалуацијата. КТ е корисна во дијагнозата и планирањето на третманот на напреднатиот рак. ПЕТ/КТ не се препорачува за примарно откривање, поради високите лажно позитивни стапки. Неопходен е хируршки примерок (оперативен или биоптичен материјал) за патохистолошка анализа.

ОДРЕДУВАЊЕ НА СТАДИУМ И ПРОЦЕНКА НА РИЗИКОТ

Хируршкото одредување на стадиумот на болеста бара експлоративна лапаротомија со инцизија по средната линија на абдомен, за адекватна евалуација и внимателен преглед на абдоминалната празнина во согласност со FIGO упатствата (Табела 1).

Табела 1. FIGO класификација на епителијален оваријален карцином

Стадиум	
I	Ограничен на овариумите
Ia	Тумор, ограничен на еден овариум; без присуство на асцит со малигни клетки. Без тумор на надворешната површина, интактна капсула
Ib	Тумор, ограничен на двата овариуми; без присуство на асцит со малигни клетки. Без тумор на надворешната површина, интактна капсула
Ic*	Тумор во стадиум Ia или Ib, но со тумор на површината на едниот или на двата овариуми, или со руптура на капсулата, или со присутен асцит со малигни клетки, или позитивни перитонеални испироци
II	Тумор на едниот или на двата овариуми со ширење во карлицата
IIa	Ширење и/или метастази во утерус и /или во тубите
IIb	Ширење во другите карлични ткива
IIc*	Тумор во стадиум IIa или IIb, но со тумор на површината на едниот или на двата овариуми, или со руптура на капсулата, или со присутен асцит со малигни клетки, или позитивни перитонеални испироци
III	Тумор кој инволвира еден или двата овариуми со хистолошки потврдени перитонеални импланти надвор од карлицата и/или позитивни регионални лимфни јазли. Површна метастаза на црниот дроб. Тумор, ограничен во карлицата, но со хистолошки потврдено малигно ширење во тенките црева или оментум
IIIa	Тумор најмногу ограничен во карлицата, со негативни лимфни јазли, но со хистолошки потврдени микроскопски промени во абдоминалната перитонеална површина, или хистолошки потврдено ширење во тенките црева или мезентериум
IIIb	Тумор на едниот или на двата овариуми со хистолошки потврдени импланти, перитонеални метастази во абдоминалната перитонеална површина, но ниту една промена не е >2 см во најголем дијаметар, со негативни лимфни јазли
IIIc	Перитонеални метастази надвор од карлицата, >2 см во најголем дијаметар и/или позитивни регионални лимфни јазли
IV	Тумор на едниот или на двата овариуми со далечни метастази. Плеврален излив со позитивна цитологија. Паренхимски метастази на црниот дроб

*Со цел да се оцени влијанието на прогнозата на различните критериуми за стадиум IC или IIC, битно е да се знае дали руптурата на капсулата е спонтана или е предизвикана од хирургот и дали малигни клетки се најдени во перитонеалните испироци или во асцитот.

Ако болеста се појавува ограничено на јајниците, хируршката интервенција треба да вклучи тотална абдоминална хистеректомија и билатерална салпингооофоректомија (BSO), биопсија на дијафрагмален перитонеум, карличен перитонеум, комплетна или селективна лимфаденектомија на карлицата и парааортални лимфни јазли, оментектомија, четири перења со испироци на перитонеалната празнина (дијафрагмата, десната и левата страна на стомакот и на карлицата); апендектомија за муцинозни тумори.

Важноста на комплетна или на селективна лимфаденектомија на карлицата и парааорталните лимфни јазли, се должи на високата стапка на нодално инволвирање кај пациенти со стадиум на болест I или II. Во случај на напредната болест, ретроперитонеална дисекција рутински не

се изведува и прогностички останува контроверзна. Benedetti Panici и неговите соработници спровеле рандомизирана клиничка студија за да се утврди влијанието на систематски аортната и карличната лимфаденектомија на периодот без прогресија на болеста и вкупното преживување, само во стадиум IIIb-c и IV. Авторите покажаа дека систематската лимфаденектомија го подобри периодот без прогресија на болеста, но не вкупното преживување (ннд I).

Хируршката интервенција и хируршкото одредување на стадиумот на болеста мора да биде од соодветно обучен хирург, со искуство во менаџирање на оваријалните карциноми.

Примарна циторедуктивна операција е стандарден пристап за иницијален третман на пациенти со напреднат рак на јајниците. Теоретски, постојат добри причини да се верува дека отстранувањето, макар и на дел од туморот (debulking), го зголемува преживувањето. Всушност, тумор намалувањето пред хемотерапијата може да ја синхронизира клеточната делба, да ја подобри достапноста на лекот до туморските клетки или да го намали бројот на циклуси на хемотерапија, потребни за да се искорени резидуалната болест. Во 1995 година Гинеколошки кооперативна група за рак (GCG) на Европската организација за истражување и третман на рак (EORTC) покажа во проспективна рандомизирана студија дека хируршкото отстранување на дел од туморот, значително го продолжува периодот без прогресија на болеста и вкупното преживување.

Околу 15% од епителните оваријални карциноми се дијагностицираат во стадиум IV. Генерално, средното преживување кај пациенти со стадиум IV е приближно 15-23 месеци, со околу 5-годишно преживување од 20%.

Селекцијата на типот на хируршката интервенција и/или понатамошниот онколошки третман, зависи од стадиумот и од другите клиничко патолошки прогностички фактори.

ПЛАН ЗА ТРЕТМАН

Ран стадиум, FIGO I и IIa

Кај пациенти со болест ограничена на карлицата и отсуство на екстраабдоминална метастатска болест, хируршки одредувањето на стадиумот на болест е од суштинско значење, за да се обезбеди подобро предвидување на исходот и тоа е независен прогностички фактор за преживувањето.

Со внесувањето на минимално инвазивни хируршки техники, хирурзите сега можат да ги вршат сите потребни процедури за сеопфатно хируршко одредување на стадиумот на болеста, со лапароскопија или роботика, вклучувајќи лапароскопска лимфаденектомија и оментектомија на карлицата и парааортната регија. Но, потребни се големи студии за да се докаже и препорача лапароскопскиот приод во раната фаза на болеста.

- Хирургијата треба да се состои од тотална абдоминална хистеректомија и обострана аднексектомија и оментектомија, внимателна експлорација на долната страна од дијафрагмата, биопсирање на пелвичниот и на абдоминалниот перитонеум, на лимфните јазли и земање испироци за цитолошка анализа.
- Кај селектирани пациентки кои сакаат да ја зачуваат фертилноста, едностраната салпингоофоректомија е метод на избор, но по претходно соодветно советување, под услов да не е асоцирана со висок ризик од рекуренца.
- Стадиум Ia/b по FIGO, добро диференцирани, non-clear cell: само хирургија е доволен и оптимален третман (ннд A).
- Стадиум Ia/b по FIGO, лошо диференцирани, clear cell, стадиум Ic/IIa се препорачува оптимална хируршка интервенција и адјувантна хемотерапија (ннд A).
- Препорачан стандард за пациенти со епителијален оваријален карцином со стадиум I/IIa, кај кои е индицирана хемотерапија, треба да содржи најмалку карбоплатин AUC 5-7.

Прогностички фактори

Класични клинички и патолошки прогностички фактори, како што се степенот на диференцијација, FIGO стадиум, хистолошки тип, голема количина на асцит, руптура на капсула пред операција, екстракапсуларен раст, возраст на пациентот, се идентификувани со бројни анализи, како независни прогностички фактори во епителните оваријални карциноми.

Vergote и неговите соработници, со голема серија на пациенти, со ран стадиум на болест, покажа дека степенот на диференцијација е најмоќниот прогностички показател на болеста. Потоа следат руптура на капсулата пред операција, руптура за време на операција, обострано присутна болест и на двата јајника, како и возраста на пациентката.

Врз основа на овие прогностички фактори, болеста може да се класифицира во низок, среден или висок ризик од повторување на болеста.

Нискиот ризик вклучува стадиум Ia-b, со степен на диференцијација 1 (добро диференцирани); средниот ризик вклучува стадиум Ia и Ib, со степен на диференцијација 2 (умерено диференцирани); високиот ризик вклучува стадиум Ic со сите степени на диференцијација, стадиум IB или IC со степен на диференцијација 2 и 3 (лошо диференцирани), јасноклеточен карцином според хистологија.

Хемотерапија

Адјувантна хемотерапија за ран стадиум на болеста останува контроверзна тема. Една неодамнешна метаанализа на 5 големи проспективни клинички испитувања (4 од 10 со платина-базирана хемотерапија) покажа дека хемотерапијата е повеќе од корист, отколку само следење на пациентките во раниот стадиум. Пациентките кои примале платина-базирана адјувантна хемотерапија, имале подобро вкупно преживување од пациентките кои не добиле адјувантна хемотерапија. Може да се заклучи дека адјувантната хемотерапија треба да биде третман од избор кај пациентки во ран стадиум на болеста, кои се во групата на среден или висок ризик, според прогностичките фактори.

Оптималното траење на третманот останува контроверзно, всушност само една рандомизирана студија (GOG 157) покажа дека шест циклуси на хемотерапија со паклитаксел и карбоплатин, не се поврзани со подолг период без прогресија на болеста и вкупно преживување, а е со значителна поголема токсичност од три циклуси.

Затоа, врз основа на метаанализа на податоци, се препорачуваат шест циклуси на еден хемотерапевтски агенс (карбоплатин) како адјувантна терапија кај пациенти со среден и со висок ризик во ран стадиум на болеста.

Напреднати стадиуми FIGO IIb - IIIc

Стадиум IIb се вклучува во напреднат стадиум, затоа што, според FIGO класификацијата, оваријалната неоплазма инволвира и други карлични ткива, со последователно влошување на прогнозата, со пријавена 5-годишна стапка на преживување од 71% -90% на почетокот на 65%

- Хирургијата треба да се состои од тотална абдоминална хистеректомија и обострана аднексектомија и оментектомија, внимателна експлорација на долната страна од дијафрагмата, биопсирање на пелвичниот и абдоминалниот перитонеум, лимфните јазли и земање испироци за цитолошка анализа. Доколку ова е неизводливо, оправдана е максимална/ оптимална циторедукција.

Од 1986 година, за оптимална циторедукција се смета резидуална болест <1 см во најголем дијаметар. Со преглед на литература е покажано дека пациентите со оптимална циторедукција

имаат средно преживување од 39 месеци, во споредба со 17 месеци за пациентите со неоптимална резидуална болест.

Неколку студии постојано покажуваат дека специјализирани хирурзи, имено гинеколошки онколози, се со поголема веројатност да извршат оптимална хирургија, за разлика од општи хирурзи.

- Препорачана стандардна хемотерапија за напреднат оваријален карцином е карбоплатин (AUC 5-7) плус паклитаксел 175 mg/m², во интервал од 21 ден, 6 циклуси.
- Ако иницијално циторедукција не може да се спроведе, а респондираат на хемотерапија или покажуваат стабилна болест, треба да се земе во обзир “interval debulking surgery” [ннд II, V]: 3 циклуси хемотерапија, повторен зафат, со цел максимална циторедукција и повторување на уште 3 циклуси хемотерапија [ннд III].
- Не постојат докази за подобро преживување со “second look” зафати, во ситуација на комплетна ремисија по завршувањето на сите 6 циклуси хемотерапија. Такви зафати треба да се преземаат само во склоп на клинички студии. Исто така, улогата на секундарната тумор-редукција за време на “second look” зафати, не е јасна.

Напреднат стадиум FIGO IV

- Кај пациентки во овој стадиум на болеста, максималната хируршка циторедукција, може да влијае на преживувањето, иако не постојат рандомизирани студии.
- Млади пациентки во добра општа состојба, со плеврална ефузија како единствен знак на болест надвор од абдоменот, метастази со мал волумен и без нарушување на функцијата на виталните органи се кандидати за оперативен третман.
- Во ситуација, каде оперативниот зафат не е можен, препорачана е потврда на дијагнозата со биопсија и хемотерапија – како за FIGO IIb-IIIc.

Хемотерапија

По хируршката циторедукција, третман на избор кај пациентките со напреднат карцином на јајник е платина- базирана хемотерапија.

Од 1996 година комбинација на платина со паклитаксел е стандарден третман; всушност GOG 111 студијата покажа статистички значајни резултати како предност за комбинацијата на цисплатин плус паклитаксел, во споредба со дотогашниот стандард режим со циклофосфамид плус цисплатин, кај пациентки со претходно нетретирани напреднати стадиуми III и IV на болеста. Потоа, цисплатинот беше заменет со карбоплатин, според резултатите на GOG 114 студијата, во која карбоплатинот, во споредба со цисплатинот, покажа еквивалентни резултати со помалку токсичност и подобра администрација (ннд I).

Долгорочното следење на GOG 111 студијата, покажа преживување без прогрес на болеста во само 18% од пациентите за 6 години. Поради потребата за подобрување на овие незадоволителни резултати, се премина кон додавање на трет цитотоксичен агенс. Најголемата фаза III на студијата GOG 0182-ICON 5, која вклучува пациентки, третирани со различни хемотерапевтски режими (8 циклуси со карбоплатин-паклитаксел-гемцитабин или 8 циклуси карбоплатин- паклитаксел-липозомален доксорубицин, или секвенцијално 4 циклуси карбоплатин-топотекан и 4 циклуси карбоплатин-гемцитабин), не покажа апсолутно никаква статистички значајна супериорност или клиничка корист, поврзана со употребата на три хемотерапевтски агенси (ннд I).

Во моментов, не постојат нови податоци за да се препорача некоја нова комбинација на лекови, па комбинацијата од карбоплатин-паклитаксел уште останува третман на избор.

Три рандомизирани испитувања ја анализираа должината на траење на хемотерапија (односно бројот на циклуси), земајќи го во предвид вкупното преживување. Ниту една од овие студии не покажа разлика во средното време на преживување, но подолгото траење на хемотерапијата се

поврзува со повеќе токсичност, особено невропатија. Овие студии се основа за тековниот конвенционален третман од 6 циклуси на хемотерапија.

Епителниот карцином на јајникот започнува од епителната површина на јајниците со интра-абдоминално ширење кон перитонеалната празнина.

Интраперитонеалната администрација на хемотерапија нуди можност за таргетирање на терапијата на местото на болеста, а со минимизирање на системската токсичност. Резултатот на GOG 172 студијата, покажа дека ваквата терапија, додадена на стандардната интравенска хемотерапија, покажала подолго преживување. Сепак, резултатите не се зеле во предвид, бидејќи помалку од половина од пациентките го завршиле планираниот третман. Една неодамнешна метаанализа го поддржува имплементирањето на интраперитонеалната администрација на цисплатин во третман на III стадиум, при оптимална циторедукција на туморот. Се очекуваат резултати од идни големи фаза III студии за евалуација на интраперитонеалната администрација на хемотерапија во прва линија на третман на напреднат карцином на јајник (ннд I).

Инхибиција на ангиогенеза¹

Инхибицијата на ангиогенезата претставува нова, значајна стратегија во третманот на епителијалниот оваријален карцином со употреба на биолошки агенси.

Две фази III, рандомизирани, мултицентрични, плацебо контролирани клинички студии (GOG-0218 и ICON7) покажаа статистички значајно зголемување на средното преживување без прогресија на болеста кога бевацизумаб ќе се додаде кон стандардната прволиниска терапија со карбоплатин плус паклитаксел и ќе се продолжи со терапија на одржување со бевацизумаб до максимум 22-от или до 18-от циклус или до прогресија на болеста, појава на неприфатлива токсичност (било што да се појави прво) во споредба со терапија со карбоплатин плус паклитаксел (контролна група).

Во GOG-0218 клиничкото испитување биле вклучени вкупно 1873 пациентки. Средното преживување без прогресија на болеста било статистички сигнификантно подобро од 10,3 месеци кај групата со карбоплатин плус паклитаксел на 14,1 месеци со додавање на бевацизумаб кон карбоплатин плус паклитаксел и продолжило со бевацизумаб како терапија на одржување до 22-от циклус (HR=0.717; p<0.001). По барање на регулаторните тела, било направена дополнителна анализа на преживувањето без прогресија на болеста, во која биле цензорирани настаните со покачување на нивото на туморскиот маркер СА-125. Во оваа анализа средното преживување без прогресија на болеста било статистички сигнификантно подобро од 12 месеци во контролната група на 18 месеци кај групата со одржување со бевацизумаб (HR=0,645; p<0.001). Во време на примарната анализа не било забележано зголемување на вкупното преживување.

Во ICON7 клиничкото испитување, вклучени биле 1528 пациентки, со приближно ист дизајн на студијата, но променета доза и времетраење на терапија на одржување со бевацизумаб. Кај пациентките со висок ризик за прогресија забележано е статистички сигнификантно зголемување на средното преживување без прогресија на болеста од 10,5 месеци кај контролната група (карбоплатин плус паклитаксел) на 15,9 месеци во групата со bevacizumab (HR=0.68; p<0.001). Податоците за вкупно преживување сè уште се незрели.

Во NCCN препораките за третман на пациенти со ФИГО стадиум на болест II-IV, додавањето на бевацизумаб кон стандардната цитостатска терапија со карбоплатин плус паклитаксел и

¹ 1. Burger et al, N Engl J Med 2011; 365: 2473-83.

2. Perren et al, N Engl J Med 2011; 365: 2484-96.

3. NCCN guidelines version 1.2013, epithelial ovarian cancer / fallopian tube cancer / primary peritoneal cancer.

продолжено со бевацизумаб како терапија на одржување со доза од 15mg/kg до максимум 22-от циклус (GOG-0218 режим) или 7.5mg/kg до максимум 18-от циклус (ICON7 режим) е препорачана опција за прволиниски третман на пациенти со епителијален оваријален карцином, карцином на јајцеводите и примарен перитонеален карцином (ннд 3).

Третман на рекурентна болест

Соодветната спасувачка терапија кај рекурентната болест се базира на времето и природата на повторување на болеста и должината и типот на претходната хемотерапија.

- Хируршка ресекција треба да се смета кај пациенти со слободен интервал (на пример >24 месеци), особено со изолирана повторна промена и добар перформанс статус.

Една неодамнешна метаанализа покажа дека еден од најважните предиктори за преживување кај пациентите е комплетната циторедукција. Сепак, улогата на агресивна хирургија е поддржана само во ретроспективни или потенцијални нерандомизирани студии.

Во принцип, пациенти кои имаат прогрес на болеста за време на платина базирана хемотерапија, се смета дека имаат платина рефрактерна болест. Пациентите кои развиваат повторување на болеста во период < 6 месеци од завршувањето на првата линија платина базирана хемотерапија се смета дека имаат платина резистентна болест, а оние со рекурентна во период > 6 месеци се смета дека имаат платина сензитивна болест.

- Пациентите со добар одговор на платина индукциона хемотерапија имаат голема веројатност повторно да одговорат на хемотерапија со платина агенс.

Изборот помеѓу цисплатин и карбоплатин треба да се базира на агенсот, користен во претходната терапија, неговата подносливост и токсичност. ICON4 и OVAR 2.2 се две паралелни рандомизирани испитувања, кои споредуваат најмалку шест циклуси на платина монохемотерапија наспроти комбинацијата паклитаксел плус платина. Резултатите сугерираат дека комбинацијата го подобрува преживувањето и периодот без болест во споредба со монохемотерапија со платина (ннд I).

Во принцип, пациентите ретретирани со платина-паклитаксел терапија, во период до 12 месеци од крајот на првата хемотерапија, се изложени на ризик од значајна невротоксичност поради кумулативната невротоксичност на двата агенси карбоплатин и паклитаксел.

Мултицентрична фаза III студија, претставена на годишниот состанок на ASCO, споредува ефикасност и безбедност на карбоплатин плус пегилиран липозомален доксорубицин и карбоплатин плус паклитаксел, кај платина сензитивни пациентки со релапс на болеста. Резултатите покажаа нешто подобро преживување без болест и пониски стапки на тешка и долготрајна токсичност, во корист на првата комбинација. Овој третман може да стане новиот стандард кај овие пациенти.

Спасувачката хемотерапија кај платина рефрактерна болест обично резултира со ниска стапка на одговор и кратко преживување (С). Повторниот обид со платина-базирани третмани произведува ниска стапка на одговор од приближно 10%, додека стапката на одговор на лекови со антитуморска активност кај паклитаксел-карбоплатин рефрактерна болест (топотекан, доцетаксел, етопозид, липозомален доксорубицин, гемцитабин, ифосфамид) е исто приближно 10%.

- Имајќи во предвид дека постигнувањето на траен одговор е ретко и речиси невозможно, главната цел на спасувачката терапија кај оваа група на пациенти е палијативна и со цел за привремено смирување на симптомите.

Затоа, посебно внимание треба да се посвети на несаканите ефекти од лековите кои се користат. Пациентите со добар перформанс статус треба да се мотивираат за понатамошно лекување во експериментални испитувања со нови лекови.

- Палијативна секундарна хирургија може да ублажи интестинална опструкција кај пациенти со два или со повеќе хемотераписки режими.

Критериумите за избор на ваквите пациенти за палијативна хирургија се категоризирани според проценката на траењето на преживување, вкупната медицинска состојба и перформанс статус, присуство на асцит, присуство на фокални промени и сомневање за локална опструкција, каде бајпас или локална ресекција може да биде изводлива.

СЛЕДЕЊЕ

Следењето на пациентите со епителијален карцином на овариум по примарната терапија е лошо дефинирано. Анамнеза, физикален преглед на секои 3 месеци во првите 2 години, на секои 4 месеци за време на третата година и на секои 6 месеци во текот на 4-та и 5-та година, или до прогресија на болеста.

Анализата на серумскиот туморски маркер СА125 за време на хемотерапијата е соодветен начин за евалуација на одговорот од хемотерапијата, а исто така и во следењето на пациентките за откривање на релапс на болеста. Зголемените вредности мора да се потврдат со две одделни мерења, добиени во 1 недела. Кај пациентите кои добиле целна терапија со глувчешки антитела (бевацизумаб), или ако има други далечни фокални промени, како на пример перитонеум, плевра, не може да се прави проценка врз основа на туморскиот маркер.

Преку анализата на серумскиот СА125, во случај на покачени вредности, пациентите почнуваат третман пред симптомите да се манифестираат, но податоците достапни за оценка на ефикасноста на оваа постапка не се убедливи. Во ASCO 2009, резултатите од голема фаза III на рандомизирана студија, дале споредба на вкупното преживување од третман врз основа на зголемениот СА125 антиген, наспроти одложување на терапијата до почеток на клиничка манифестација на болеста. Заклучоците се дека нема корист од третман поради покачени вредности од рутинско СА125 мерење и дека, дури и при покачени вредности на СА125, хемотерапијата може да биде одложена, додека се појават знаци или симптоми на повторување на туморот (ннд I).

КТ испитување треба да се изврши ако постојат клинички или СА125 докази за прогресивна болест. Сепак, од податоците во литературата, ПЕТ-КТ скеновите се супериорни во однос на КТ во откривање на туморот, особено нодалната болест, перитонеално или супкапсуларно заболување на црниот дроб.

Напомена

Нивоата на докази (I-IV) и класите на препораки (A-D) како што ги користи Американското друштво за клиничка онкологија се дадени во загради. Изјави кои не се класирани се сметаат како оправдан стандард во клиничката практика од страна на експертите и на факултетот на ESMO.

Нивоа на доказ и градуси на препораки на ESMO¹ и ASCO²

НИВОА НА ДОКАЗ

- I. Доказ, добиен од метаанализа на повеќе, добро дизајнирани, контролирани студии. Рандомизирани студии со низок степен на лажно позитивни и низок степен на лажно негативни грешки (висока моќност).
- II. Доказ кој е добиен од барем една добро дизајнирана експериментална студија. Рандомизирани студии со висок степен на лажно позитивни и/или лажно негативни грешки (ниска моќност).
- III. Доказ кој е добиен од добро дизајнирани, квази експериментални студии, како што се нерандомизирани, контролирани, студии со една група, кохорти временски или случај-контрола студии.
- IV. Доказ кој е од добро дизајнирани, неекспериментални студии, како што се компаративните и корелативни дескриптивните студии, како и случај-контрола студии (серија на случаи).
- V. Доказот е од прикази на случаи и клинички примери.

ГРАДУСИ НА ПРЕПОРАКИ

- A. Постои доказ од ниво I или конзистентен заклучок од повеќе студии со ниво на доказ II, III и IV.
- B. Постои доказ од ниво II, III и IV и заклучоците се генерално конзистентни.
- C. Постои доказ од ниво II, III и IV, но заклучоците се неконзистентни.
- D. Постои мало или нема систематско емпириско ниво на доказ.

NCCN категории на евиденција и консензус:

- Категорија 1:** Базирана на високо ниво на евиденција, при што постои единствен консензус дека интервенцијата е соодветна.
- Категорија 2A:** Базирана на ниско ниво на евиденција, при што постои единствен консензус дека интервенцијата е соодветна.
- Категорија 2B:** Базирана на ниско ниво на евиденција, при што постои консензус дека интервенцијата е соодветна.
- Категорија 3:** Базирана на кое било ниво на евиденција, при што постои големо несогласување дека интервенцијата е соодветна.

Сите препораки се категорија 2A, освен ако не е експлицитно наведено поинаку.

РЕФЕРЕНЦИ

1. American Cancer Society. Cancer Facts and Figures 2008. Atlanta, GA: American Cancer Society 2009.
2. Jemal A, Siegel R, Ward E et al. Cancer statistics 2009. CA Cancer J Clin 2009; 59: 225–249.
3. Boyle P, Ferlay J. Cancer incidence and mortality in Europe 2004. Ann Oncol 2005; 16: 481–488.
4. Easton DF, Ford D, Bishop DT. Breast Cancer Linkage Consortium: breast and ovarian cancer incidence in BRCA1-mutation carriers. Am J Hum Genet 1995; 56: 265–271.
5. Brose MS, Rebbeck TR, Calzone KA et al. Cancer risk estimates for BRCA1 mutation carriers identified in a risk evaluation program. J Natl Cancer Inst 2002; 94: 1365–1372.
6. Whittemore AS, Gong G, Itnyre J. Prevalence and contribution of BRCA1 mutations in breast cancer and ovarian cancer: results from three U.S. population-based case-control studies of ovarian cancer. Am J Hum Genet 1997; 60: 496–504.

¹ ESMO - European Society of Medical Oncology.

² ASCO - American Society of Clinical Oncology.

7. Frank TS, Manley SA, Olopade OI et al. Sequence analysis of BRCA1 and BRCA2: correlation of mutations with family history and ovarian cancer risk. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2417–2425.
8. The reduction in risk of ovarian cancer associated with oral-contraceptive use. The Cancer and Steroid Hormone Study of the Centers for Disease Control and the National Institute of Child Health and Human Development. *N Engl J Med* 1987; 316: 650–655.
9. Modan B, Hartge P, Hirsh-Yechezkel G et al. Parity, oral contraceptives, and the risk of ovarian cancer among carriers and noncarriers of a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Engl J Med* 2001; 345: 235–240.
10. Hankinson SE, Hunter DJ, Colditz GA et al. Tubal ligation, hysterectomy, and risk of ovarian cancer. A prospective study. *JAMA* 1993; 270: 2813–2818.
11. Rebbeck TR, Lynch HT, Neuhausen SL et al. Prophylactic oophorectomy in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. *N Engl J Med* 2002; 346: 1616–1622.
12. Silverberg SG. Histopathologic grading of ovarian carcinoma: a review and a proposal. *Int J Gynecol Pathol* 1999; 18: 29–41.
13. Hart WR. Mucinous tumors of the ovary: a review. *Int J Gynecol Pathol* 2005; 24: 4–25.
14. Vang R, Shih IeM, Kurman RJ. Ovarian low-grade and high-grade serous carcinoma: pathogenesis, clinicopathologic and molecular biologic features, and diagnostic problems. *Adv Anat Pathol* 2009; 16: 267–282.
15. Soslow RA. Histologic subtypes of ovarian carcinoma: an overview. *Int J Gynecol Pathol* 2008; 27: 161–174.
16. Kurman RJ, Shih I. Pathogenesis of ovarian cancer: lesson from morphology and molecular biology and clinical implications. *Int J Gynecol Pathol* 2008; 27: 151–160.
17. Einhorn N, Sjövall K, Knapp RC et al. Prospective evaluation of serum CA 125 levels for early detection of ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1992; 80: 14–18.
18. Menon U, Gentry-Maharaj A, Hallett R et al. Sensitivity and specificity of multimodal and ultrasound screening for ovarian cancer, and stage distribution of detected cancers: results of the prevalence screen of the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS). *Lancet Oncol* 2009; 10: 327–340.
19. Iyer VR, Lee SI. MRI, CT, and PET/CT for ovarian cancer detection and adnexal lesion characterization. *Am J Roentgenol* 2010; 194: 311–321.
20. Young RC, Decker DG, Wharton JT, Piver MS et al. Staging laparotomy in early ovarian cancer. *JAMA* 1983; 250: 3072–3076.
21. Cass I, Li AJ, Runowicz CD, Fields AL et al. Pattern of lymph node metastases in clinically unilateral stage I invasive epithelial ovarian carcinomas. *Gynecol Oncol* 2001 Jan; 80: 56–61.
22. Benedetti Panici PL, Maggioni A, Hacker N et al. Systematic aortic and pelvic lymphadenectomy versus resection of bulky nodes only in optimally debulked advanced ovarian cancer: a randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 560–566.
23. McGowan L, Leshner LP, Norris HJ, Barnett M. Misstaging of ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1985; 65: 568–572.
24. Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, Trimble EL, Montz FJ. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1248–1259.
25. Wils J, Blijham A, Naus A et al. Primary or delayed debulking surgery and chemotherapy consisting of cisplatin, doxorubicin, and cyclophosphamide in stage III-IV epithelial ovarian carcinoma. *J Clin Oncol* 1986; 4: 1068–1073.
26. Jacob JH, Gershenson DM, Morris M et al. Neoadjuvant chemotherapy and interval debulking surgery for advanced epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1991; 42: 146–150.
27. Neijt JP, Ten Bokkel Huinink WW, Van der Burg MEL et al. Randomized trial comparing two combination chemotherapy regimens (CHAP5 vs. CP) in advanced ovarian carcinoma. *J Clin Oncol* 1987; 5: 1157–1168.
28. Lawton FG, Redman CWE, Luesley DM et al. Neoadjuvant (cytoreductive) chemotherapy combined with intervention debulking surgery in advanced unresected epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1989; 73: 61–65.

29. Van der Burg MEL, Van Lent M, Buyse M et al. The effect of debulking surgery after induction chemotherapy on the prognosis in advanced epithelial ovarian cancer. *N Engl J Med* 1995; 332: 629–634.
30. Winter WE 3rd, Maxwell GL, Tian C et al. Tumor residual after surgical cytoreduction in prediction of clinical outcome in stage IV epithelial ovarian Annals of Oncology cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2008; 26: 83–89.
31. Zanetta G, Rota S, Chiari S, Bonazzi C, Bratina G, Torri V. The accuracy of staging: an important prognostic determinant in stage I ovarian carcinoma. A multivariate analysis. *Ann Oncol* 1998; 9: 1097–1101.
32. Zanetta G, Chiari S, Rota S et al. Conservative surgery for stage I ovarian carcinoma in women of childbearing age. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104: 1030–1035.
33. Childers JM, Lang J, Surwit E, Hatch KD. Laparoscopic surgical staging of ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1995; 59: 25.
34. Dembo AJ, Davy M, Stenwig AE et al. Prognostic factors in patients with stage I epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1990; 75: 263–273.
35. Sevelda P, Vavra N, Schemper M, Salzer H. Prognostic factors for survival in stage I epithelial ovarian carcinoma. *Cancer* 1990; 65: 2349–2352.
36. Sjøvall K, Nilsson B, Einhorn N. Different types of rupture of the tumor capsule and the impact on survival in early ovarian carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 1994; 4: 333–336.
37. Vergote J, De Brabanter, Fyles A et al. Prognostic importance of degree of differentiation and cyst rupture in stage I invasive epithelial ovarian carcinoma. *Lancet* 2001; 357: 176–182.
38. Colombo N, Guthrie D, Chiari S et al. International Collaborative Ovarian Neoplasm trial 1: a randomized trial of adjuvant chemotherapy in women with early stage ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 125–132.
39. Trope C, Kaern J, Hogberg T et al. Randomized study on adjuvant chemotherapy in stage I high-risk ovarian cancer with evaluation of DNA-ploidy as prognostic instrument. *Ann Oncol* 2000; 11: 281–288.
40. Bolis G, Colombo N, Pecorelli S et al. Adjuvant treatment for early epithelial ovarian cancer: results of two randomised clinical trials comparing cisplatin to no further treatment or chronic phosphate (32P). G.I.C.O.G.: Gruppo Interregionale Collaborativo in Ginecologia Oncologica. *Ann Oncol* 1995; 6: 887–893.
41. Winter-Roach BA, Kitchener HC, Dickinson HO. Adjuvant (post-surgery) chemotherapy for early stage epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; issue 3: CD004706.
42. Bell J, Brady MF, Young RC et al. Randomized phase III trial of three versus six cycles of adjuvant carboplatin and paclitaxel in early stage epithelial ovarian carcinoma: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2006; 102: 432–439.
43. Heintz AP, Odicino F, Maisonneuve P et al. Carcinoma of the ovary. FIGO 6th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 2006; 95 (Suppl 1): S161–S192.
44. Hoskins WJ, McGuire WP, Brady MF et al. The effect of diameter of largest residual disease on survival after primary cytoreductive surgery in patients with suboptimal residual epithelial ovarian carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 974–979.
45. Hoskins WJ, Bundy BN, Thigpen JT et al. The influence of cytoreductive surgery on recurrence-free interval and survival in small-volume stage III epithelial ovarian cancer: a gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol* 1992; 47: 159–166.
46. Vernooij F, Heintz P, Witteveen E, van der Graaf Y. The outcomes of ovarian cancer treatment are better when provided by gynecologic oncologists and in specialized hospitals: a systematic review. *Gynecol Oncol* 2007; 105: 801–812.
47. McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF et al. Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer. *N Engl J Med* 1996; 334: 1–6.
48. Ozols RF, Bundy BN, Greer BE 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. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3194–3200.

49. Piccart MJ, Bertelsen K, Stuart G et al: Long-term follow-up confirms a survival advantage of the paclitaxel-cisplatin regimen over the cyclophosphamidecisplatin combination in advanced ovarian cancer. *Int J Gynecol Oncol* 2003; 13: 144–148.
50. Bookman MA, Brady MF, McGuire WP et al. Evaluation of new platinum-based treatment regimens in advanced-stage ovarian cancer: a phase III trial of the Gynecologic Cancer InterGroup. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1419–1425.
51. Bertelsen K, Jakobsen A, Strøyer J et al. A prospective randomized comparison of 6 and 12 cycles of cyclophosphamide, adriamycin, and cisplatin in advanced epithelial ovarian cancer: a Danish Ovarian Study Group trial (DACOVA). *Gynecol Oncol* 1993; 49: 30–36.
52. Hakes TB, Chalas E, Hoskins WJ et al. Randomized prospective trial of 5 versus 10 cycles of cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin in advanced ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 1992; 45: 284–289.
53. Lambert HE, Rustin GJ, Gregory WM, Nelstrop AE. A randomized trial of five versus eight courses of cisplatin or carboplatin in advanced epithelial ovarian carcinoma. A North Thames Ovary Group Study. *Ann Oncol* 1997; 8: 327–333.
54. Armstrong D, Bundy B, Wenzel L et al. Phase III randomized trial of intravenous cisplatin and paclitaxel versus an intensive regimen of intravenous paclitaxel, intraperitoneal cisplatin and intraperitoneal paclitaxel in stage III ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *N Engl J Med* 2006; 354: 34–43.
55. Hess LM, Benham-Hutchins M et al. A meta-analysis of the efficacy of intraperitoneal cisplatin for the front-line treatment of ovarian cancer. *Int J Gyn Cancer* 2007; 17: 561–570.
56. Bristow RE, Puri I, Chi DS. Cytoreductive surgery for recurrent ovarian cancer: a meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2009; 112: 265–274.
57. Markman M, Reichman B, Hakes T et al. Second-line platinum therapy in patients with ovarian cancer previously treated with cisplatin. *J Clin Oncol* 1991; 9: 389–393.
58. Cantu` MG, Buda A, Parma G et al. Randomized controlled trial of single-agent paclitaxel versus cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin in patients with recurrent ovarian cancer who responded to first-line platinum-based regimens. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1232–1237.
59. The ICON and AGO Collaborators. Paclitaxel plus platinum-based chemotherapy versus conventional platinum-based chemotherapy in women with relapsed ovarian cancer: the ICON4/OVAR2.2 trial. *Lancet* 2003; 361: 2099–2106.
60. Pfisterer J, Plante M, Vergote I et al. Gemcitabine plus carboplatin compared with carboplatin in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: an Intergroup trial of the AGO-OVAR, the NCIC CTG, and EORTC GCG. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4699–4707.
61. Pujade-Lauraine E, Mahner S, Kaern J et al. A randomized, phase III study of carboplatin and pegylated liposomal doxorubicin versus carboplatin and paclitaxel in relapsed platinum-sensitive ovarian cancer (OC):
62. CALYPSO study of the Gynecologic Cancer Intergroup (GCIG). *J Clin Oncol* 2009; 27: 185.
63. Bais JJ, Ansink AC, Schilthuis MS. Intestinal obstruction in advanced ovarian cancer. In Ledermann JA, Hoskins WJ, Kaye SB, Vergote I (eds): *Clinical Management of Ovarian Cancer*. London: Martin Dunitz Ltd 2001; 165–178.
64. Rustin GJ, van der Burg ME, on behalf of MRC and EORTC collaborators. A randomized trial in ovarian cancer of early treatment of relapse based on CA125 level alone versus delayed treatment based on conventional clinical indicators (MRC OV05/EORTC 55955 trials). *J Clin Oncol* 2009; 27: 18s.
65. Fulham MJ, Carter J, Baldey A et al. The impact of PET-CT in suspected recurrent ovarian cancer: a prospective multi-centre study as part of the Australian PET Data Collection Project. *Gynecol Oncol* 2009; 112: 462–468.

1. **Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up; 2010, www.esmo.org**
2. **NCCN- National Comprehensive Cancer Network, Epithelial Ovarian Cancer/Fallopian Tube Cancer/Primary Peritoneal Cancer Guidelines, Version 1.2013; www.nccn.com**
3. **Упатството треба да се ажурира еднаш на 5 години.**
4. **Предвидено е следно ажурирање до март 2015 година.**