

# THE ROLE OF CYTOREDUCTIVE SURGERY AND HYPERTHERMIC INTRAPERITONEAL CHEMYTHERAPY IN THE TREATMENT OF RARE HISTOLOGICAL SUBTYPES OF OVARIAN CANCER

## ZNAČAJ CITOREDUKTIVNE HIRURGIJE I ZAGREJANE INTRAPERITONEALNE HEMIOTERAPIJE U LEČENJU HISTOLOŠKIH RETKIH PODTIPOVA MALIGNOG TUMORA JAJNIKA

Jovica Vasiljević<sup>1,2</sup>, Maja Pavlov<sup>1,2</sup>, Ljiljana Marković-Denić<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Beograd, Srbija

<sup>2</sup> Univerzitetski klinički centar Srbije, Klinika za digestivnu hirurgiju, Beograd, Srbija

<sup>3</sup> Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Institut za epidemiologiju, Beograd, Srbija

**Correspondence:** [vasjole09@gmail.com](mailto:vasjole09@gmail.com)

### Abstract

Malignant ovarian tumor is the eighth most common malignant tumor in the female population with an incidence rate of 6.6 and a mortality rate of 4.2 per 100,000 in the world. The initial diagnosis is most frequently made at an advanced stage of the disease with peritoneal dissemination when the five-year survival rate is 29%. Rare histological subtypes of malignant ovarian tumors have a worse prognosis than high-grade serous adenocarcinoma of the ovary. Rare malignant ovarian tumours include: mucinous, clear cell, granulosa-cell tumours, low-grade serous ovarian carcinoma, endometrioid cancer. The worse prognosis for these subtypes is most likely related to their resistance to systemic chemotherapy.

The aim of this study is a literary review to evaluate the role of cytoreductive surgery and HIPEC in the treatment of rare malignant tumors of the ovary.

Patients with rare malignant ovarian tumors with peritoneal dissemination have traditionally been considered as poor prognosis cases and treated with palliative surgery or chemotherapy. Over the last three decades, the survival of patients with peritoneal dissemination has improved significantly with the development of cytoreductive surgery with intraperitoneal heated chemotherapy. Cytoreductive surgery involves a series of intraperitoneal procedures to achieve complete cytoreduction and is combined with heated intraperitoneal chemotherapy (HIPEC, open or closed technique) to reduce residual microscopic disease.

Rare ovarian cancers are prone to peritoneal dissemination and limited spread to the peritoneal cavity at an advanced stage and in the form of recurrence, without systemic and visceral spread, and therefore require cytoreductive surgery for optimal disease control. Due to the limited data available and the rare frequency of these tumors, therapy is still a challenge with no clear guidelines for their treatment. After cytoreductive surgery and HIPEC, the 5-year survival rate was 69.6% for the mucinous subtype, 41.9% for the endometrioid subtype and 61.5% for granulomatous tumors, while the 5-year survival rate for teratomas and germinal tumors was 72.9%. The overall survival of patients with the clear cell subtype is 59.2 months, while for the low-grade subtype it is 130 months.

It is recommended to use cytoreductive surgery and HIPEC in the treatment of rare subtypes of ovarian cancer with peritoneal dissemination. Complete cytoreduction without macroscopic residual disease is considered the only independent prognostic factor.

### Keywords:

rare subtype of ovarian cancer,  
cytoreduction,  
HIPEC

## Sažetak

Maligni tumor jajnika je po učestalosti osmi maligni tumor u ženskoj populaciji, sa standardizovanim stopom incidencije 6,6 i standardizovanim stopom mortaliteta 4,2 na 100.000 u svetu. Kod većine pacijentkinja dijagnoza se postavlja u uznapredovalom stadijumu, sa prisutnom peritonealnom diseminacijom, kada je petogodišnje preživljavanje 29%. Retki histološki podtipovi su praćeni lošijom prognozom u odnosu na serozni ovarijalni adenokarcinom visokog gradusa i tu spadaju: mucinozni, svetloćelijski, tumori granuloznih ćelija, serozni karcinom jajnika niskog gradusa, endometrioidni karcinom. Lošija prognoza kod ovih podtipova je najverovatnije povezana sa rezistencijom na hemioterapiju.

Cilj rada je pregled literature u cilju procene uloge citoreduktivne hirurgije i zagrejanje intraperitonealne hemioterapije (engl. *Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy* - HIPEC) u lečenju retkih podtipova karcinoma jajnika.

Pacijentkinje sa peritonealnom diseminacijom su tradicionalno razmatrane kao slučajevi sa lošom prognozom i tretirane su palijativnom hirurgijom ili hemioterapijom. Ključni faktor u poboljšanju preživljavanja ovih pacijentkinja je razvoj citoreduktivne hirurgije sa intraperitonealnom zagrejanom hemioterapijom poslednje tri decenije. Citoreduktivna hirurgija podrazumena niz intraperitonealnih procedura u cilju postizanja kompletne citoredukcije i kombinuje se sa zagrejanom intraperitonealnom hemioterapijom (otvorena ili zatvorena tehnika, HIPEC) u cilju redukcije mikroskopski rezidualne bolesti.

Zajednička karakteristika retkih karcinoma jajnika je sklonost ka peritonealnoj diseminaciji i ograničenom širenju na peritonealnu duplju u uznapredovalom stadijumu, kao i kod recidiva, bez sistemskog i visceralnog širenja, zahtevajući citoreduktivnu hirurgiju u cilju optimalne kontrole bolesti. Zbog ograničenosti podataka i retke učestalosti ovih tumora, njihova terapija i dalje je izazov, bez postojanja jasnih vodiča za lečenje. Citoreduktivna hirurgija i HIPEC su praćeni petogodišnjim preživljavanjem od 69,6% za mucinozni podtip, 41,9% za endometrioidni podtip, 61,5% za granulomatozne tumore, dok je za teratome i germinalne tumore petogodišnje preživljavanje 72,9%. Ukupno preživljavanje pacijentkinja sa svetloćelijskim podtipom je 59,2 meseca, dok je za niskogradusni podtip 130 meseci.

Preporuka u lečenju retkih podtipova karcinoma jajnika je primena citoreduktivne hirurgije i HIPEC-a. Kompletna citoredukcija bez rezidualne makroskopske bolesti smatra se jedinim nezavisnim prognostičkim faktorom.

### Ključne reči:

retki podtip  
karcinoma jajnika,  
citoredukcija,  
HIPEC

## Uvod

### Epidemiologija

Maligni tumor jajnika je po učestalosti osmi maligni tumor u ženskoj populaciji. Standardizovana stopa incidencije za karcinom jajnika (engl. *Ovarian cancer* - OC) u 2020. godini iznosila je 6,6 na 100.000 stanovnika, praćena standardizovanim stopom mortaliteta od 4,2 na 100.000 (1). Prema projekcijama, broj novoobolelih žena u svetu će se do 2040. godine povećati za 42% (2). Najviše standardizovane stope incidencije u 2020. godini zabeležene su u centralnoj i istočnoj Evropi (10,7/100.000), zatim u severnoj Evropi (8,8), Polineziji (8,8), severnoj Americi (8,1) i jugoistočnoj Aziji (8,1). Najniža stopa incidencije zabeležena je u centralnoj Africi (4,4), Karibima (4,6) i južnoj Africi (4,9) (1). Istovremeno, najviše standardizovane stope mortaliteta registrovane su u Mikroneziji (7,3/100.000), Polineziji (6,6) i centralnoj i istočnoj Evropi (5,3), a najniže na Karibima (3,2), istočnoj Aziji (3,3) i južnoj Africi (3,3). Može se zapaziti da se najviše stope obolevanja beleže u visokorazvijenim zemljama, a

stope umiranja u nisko- i srednjerazvijenim zemljama (1). Od svih ginekoloških malignih tumora, karcinom jajnika se nalazi na trećem mestu po učestalosti, nakon karcinoma grlića i tela materice (3). Prema podacima Registra za rak u Srbiji za 2020. godinu, rak jajnika se nalazi na šestom mestu po učestalosti i čini 3,9% svih malignih tumora žena, a na petom je mestu po smrtnosti. U ovoj godini, stopa incidencije raka ovarijuma, standardizovana prema svetskoj populaciji, iznosila je 19,6 a mortaliteta 7,9 na 100.000 (4), što svrstava našu zemlju u sam vrh 25 zemalja sa najvećom učestalošću ovog karcinoma (5).

Kod većine bolesnica dijagnoza se postavlja u uznapredovalom stadijumu, sa prisutnom peritonealnom diseminacijom, kada je petogodišnje preživljavanje 29% (6,7). Samo u oko 15% slučajeva dijagnoza se postavlja u ranom stadijumu, kada je petogodišnje preživljavanje 92% (7). Ukupna 5-godišnja stopa preživljavanja je između 30% i 40% u svetu, a uočeno je samo neznatno povećanje za 2 - 4% od 1995. godine (7,8).

### Klasifikacija

Brojne naučne studije poslednjih nekoliko godina

doprinele su fundamentalnom novom razumevanju biologije karcinoma jajnika. Termin „karcinom jajnika“ obuhvata heterogenu grupu malignih tumora koji se međusobno razlikuju po etiologiji, patogenezi, prognozi, patologiji i molekularnoj patologiji. Najznačajniji faktori koji determinišu prognozu i njihov klinički značaj sa aspekta terapije identifikovani su u mnogim studijama. Od 2014. godine u upotrebi je klasifikacija karcinoma jajnika Međunarodne federacije za ginekologiju i akušerstvo (engl. *The International Federation of Gynaecology and Obstetrics* - FIGO), koja definiše četiri stadijuma i više podstadijuma ovog malignog procesa (9). Pored nje, postoji i revidirana klasifikacija Svetske zdravstvene organizacije (SZO) za epitelne tumore jajnika (**tabela 1**) (10). Oba sistema klasifikacije, FIGO za stadijum bolesti i tip tumora prema SZO, esecijalna su prilikom donošenja odluke o terapijskom pristupu (11).

## Histološki podtipovi

Najčešći histološki tipovi karcinoma jajnika su:

visokogradusni serozni ovarijalni karcinom (engl. *High-Grade Serous Ovarian Cancer* - VGOC), mucinozni ovarijalni karcinom (MOC), svetloćelijski karcinom (engl. *Clear cell* - CCOC), serozni niskogradusni karcinom (engl. *Low-Grade Serous Ovarian Cancer* - NGOC) i endometrioidni karcinom (EMOC).

Visokogradusni serozni ovarijalni karcinom je uzrok smrti u 70 - 80% svih ovarijalnih karcinoma (12). Retki histološki podtipovi su praćeni lošijom prognozom u odnosu na VGOC i tu spadaju: mucinozni, svetloćelijski, tumori granuloznih ćelija (engl. *Granulosa cell* - GCOC), serozni karcinom jajnika niskog gradusa, karcinosarkom i endometrioidni karcinom. Lošija prognoza kod ovih podtipova je najverovatnije povezana sa rezistencijom na hemioterapiju (13).

Mucinozni ovarijalni karcinom (MOC) predstavlja oko 5% svih epitelnih ovarijalnih karcinoma sa lošijom prognozom u odnosu na druge epitelne OC (14). Pacijentkinje sa primarnim MOC imaju bilateralnu zahvaćenost oba jajnika u 23,1% slučajeva, značajno niže

**Tabela 1.** Klasifikacija tumora jajnika

| Klasifikacija tumora jajnika           |                                 |                                                                                                                                                                                                          |
|----------------------------------------|---------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Epitelni                               | Serozni tumori                  | Serozni cistadenom, adenofibrom, površinski papilom<br>Serozni borderline tumor<br>Serozni borderline tumor, mikropapilarna forma<br>Niskog gradusni serozni karcinom<br>Visokogradusni serozni karcinom |
|                                        | Mucinozni tumori                | Mucinozni cistadenom i adenofibrom<br>Mucinozni borderline tumor<br>Mucinozni karcinom                                                                                                                   |
|                                        | Endometrioidni tumori           | Endometrioidni cistadenom i adenofibrom<br>Endometrioidni borderline tumor<br>Endometrioidni karcinom                                                                                                    |
|                                        | Svetloćelijski tumori           | Svetloćelijski cistadenom i adenofibrom<br>Svetloćelijski borderline tumor<br>Svetloćelijski karcinom                                                                                                    |
|                                        | Seromucinozni tumori            | Seromucinozni cistadenom i adenofibrom<br>Seromucinozni borderline tumor                                                                                                                                 |
|                                        | Brenner tumori                  | Brennerov tumor<br>Borderline Brennerov tumor<br>Maligni Brennerov tumor                                                                                                                                 |
|                                        | Drugi karcinomi                 | Mezonečnom nalik adenokarcinom<br>Undiferentovani i dediferentivani karcinomi<br>Karcinosarkomi<br>Mešoviti karcinom                                                                                     |
| Mezenhimalni                           | Endometrioidni stromalni sarkom | Niskogradusni<br>Visokogradusni                                                                                                                                                                          |
|                                        | Tumor glatkomišićnih ćelija     | Leiomiom<br>Tumor glatkomišićnih ćelija neizvesnog malignog potencijala<br>Leiomiosarkom                                                                                                                 |
|                                        | Miksom jajnika                  |                                                                                                                                                                                                          |
| Mešoviti epitelni i mezenhimalni tumor | Adenokarcinom                   |                                                                                                                                                                                                          |

|                               |                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                      |
|-------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Tumori polnih traka i strome  | Tumori strome                                                                                                                                                                                                        | Fibroma, NOS<br><br>Tekom<br><br>Sklerozirajući stromalni tumor<br>Mikroistični stromalni tumor<br>”Signet ring” stromalni tumor<br>Tumor Lajdigovih ćelija<br><br>Tumor steroidnih ćelija, NOS<br><br>Fibrosarkom | Celularni fibrom<br><br>Luteinizovani tekom<br>udružen sa sklerozirajućim<br>peritonitisom<br><br><br><br><br><br>Maligni tumor steroidnih<br>ćelija |
|                               | Tumori polnih traka                                                                                                                                                                                                  | Adultni tumor granuloznih ćelija<br>Juvenilni tumor granuloznih ćelija<br>Tumor Sertolijevih ćelija, NOS<br><br>Tumor polnih traka sa anularnim tubulima                                                           |                                                                                                                                                      |
|                               | Mešoviti tumor polnih traka                                                                                                                                                                                          | Sertoli-Lajdigov ćelijski tumor<br><br>Stromalni tumor polnih traka, NOS<br>Ginandroblastom                                                                                                                        | Dobro diferentovani<br>Srednje diferentovan<br>Loše diferentovani<br>Retiform                                                                        |
| Tumori germinativnih ćelija   | Teratom, benigni<br>Nezreli teratom, NOS<br>Disgerminom<br>Tumor žumančane kese<br>Embrionalni karcinom<br>Horiokarcinom, NOS<br>Mešoviti tumor germinativnih ćelija                                                 |                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                      |
|                               | Monodermalni teratomi i somatski tumori porekla dermoidne ciste                                                                                                                                                      | Ovarijalna struma, NOS<br>Maligna ovarijalna struma<br>Strumalni karcinoid<br>Teratom sa malignom transformacijom<br>Cistični teratom, NOS                                                                         |                                                                                                                                                      |
|                               | Tumori germinativnih ćelija<br>Tumor polnih vrpce i strome                                                                                                                                                           | Gonadoblastom                                                                                                                                                                                                      | Disecirajući gonadoblastom<br>Nediferentovano gonadno tkivo                                                                                          |
|                               | Mešoviti tumori germinativnih ćelija<br>Tumor polnih vrpce i strome, Neklasifikovani                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                      |
| Ostali tumori                 | Cistadenom mreže testisa, adenom i adenokarcinom<br>Volfov tumor<br>Solidni pseudopapilarni tumor<br>Sitnoćelijski karcinom jajnika, hiperkalcemični tip<br>Vilmsov tumor                                            |                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                      |
| Tumoru slične lezije          | Folikularna cista<br>Cista žutog tela<br>Velika solitarna luteinizovana folikularna cista<br>Luteom trudnoće<br>Stromalna hiperplazija i hipertekoza<br>Fibromatoza i masivni edem<br>Hiperplazija Lajdigovih ćelija |                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                      |
| NOS - Nepotpuno okarakterisan |                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                      |

učestalosti u odnosu na serozni ovarijalni karcinom, kod kojeg je obostrana zahvaćenost prisutna u 57,5%. Kod 83% pacijentkinja sa MOC dijagnoza se postavlja u I stadijumu, za razliku od pacijentkinja sa seroznim ovarijalnim karcinomom, gde je u vreme dijagnoze I stadijum prisutan kod 4% slučajeva. Kanceroembrionalni antigen (engl. *Carcinoembryonic antigen* - CEA) najznačajniji je tumorski marker u preoperativnoj dijagnozi i postoperativnom praćenju pacijentkinje. Prosečno preživljavanje pacijentkinja sa uznapredovalim MOC je lošije u odnosu na pacijentkinje sa nemucinoznim OC (12/36,7 meseci) (14). Mucinozni OC je relativno rezistentan na hemioterapiju, kako kod primarnog tumora, tako i kod recidivantne forme (14).

Svetloćelijski (engl. *Clear cell*) karcinom jajnika ima različitu učestalost u različitim etničkim grupama. U Sjedinjenim Američkim Državama prosečne standardizovane stope incidencije za period 1992 - 2019. godine bile su 18,8/100.000 u azijskoj populaciji, 11 kod belkinja, 8 kod hispano populacije, i 4,3/100.000 kod crne populacije žena (15). Dijagnoza CCOC se kod 66,4% slučajeva postavlja u I stadijumu (16). Obično se javlja kod pacijentkinja mlađeg životnog doba, u poređenju sa ostalim epitelnim ovarijalnim karcinomima (55 vs 64) (17). Kod pacijentkinja sa recidivatnom formom CCOC češće su zahvaćeni parenhimatozni organi (40% vs 13%), kao i limfne žlezde (40% vs 7%) u poređenju sa seroznim karcinomom (18). Kod ovih pacijentkinja je češća pojava tromboembolijskih komplikacija u odnosu na druge epitelne karcinome jajnika (40%) (17). Uznappedovalih slučajevi CCOC imaju značajno lošiju prognozu i rezistenciju na standardnu hemioterapiju (18). Pacijentkinje sa CCOC spadaju u rizičnu grupu, zbog čega se sistemska hemioterapija preporučuje i u ranom stadijumu Ia (18). Citoreduktivna hirurgija se kod uznapredovalih stadijuma primenjuje u cilju postizanja kompletnog uklanjanja svih vidljivih tumora. Vaskularni endotelni faktor rasta (engl. *Vascular endothelial growth factor* - VEGF) ima snažnu ekspresiju kod CCOC koja je udružena sa lošijom prognozom (19), zbog čega je visoka učestalost primene bavacizumaba (VEGF-A inhibitora), u kombinaciji sa drugim hemioterapijskim agensima ili samostalno (19). Kompletna citoredukcija bez rezidualne makroskopske bolesti smatra se jedinim nezavisnim prognostičkim faktorom u lečenju (16).

Niskogradusni OC (NGOC) redak je karcinom sa učestalošću 5 - 10% svih seroznih ovarijalnih carcinoma (20). Klinički tok NGOC je indolentan, sa slabim odgovorom na primenjenu sistemska hemioterapiju. Prosečno preživljavanje pacijentkinja sa NGOC je statistički značajnije u poređenju sa VGOC (90,8/40,7 meseci), kao i javljanje u mlađem životnom dobu (53,6/62,3) (20). Kao i kod ostalih histoloških suptipova OC, citoreduktivna hirurgija je glavni vid lečenja, sa povećanom korelacijom produženog preživljavanja u odnosu na redukciju tumorskog tkiva. Kod pacijentkinja sa NGOC je sam rezidualni status nakon citoreduktivne hirurgije statistički značajno udružen sa preživljavanjem (96,9 meseci kod pacijentkinja bez vidljivog rezidualnog tumora, 45 meseci gde su rezidualni depoziti manji od 1 cm, 42 meseca kod pacijentkinja sa rezidualnim

depozitima većim od 1 cm) (21). Nažalost NGOC pokazuje relativnu hemio rezistenciju, kako na adjuvantnu, tako i na neoadjuvantnu ili rekurentnu terapiju (21).

Endometrioidni karcinom jajnika predstavlja 11% svih epitelih carcinoma jajnika. Obično se dijagnostikuje kod mlađih pacijentkinja (56 godina) i u ranijem stadijumu bolesti (13). Kao i kod seroznog carcinoma, preporuka Nacionalne sveobuhvatne mreže za borbu protiv raka (engl. *National Comprehensive Cancer Network* - NCCN) za endometrioidni ovarijalni karcinom uključuje citoreduktivnu hirurgiju sa pratećom adjuvantnom hemioterapijom kombinacijom platine/taksola (13, 22).

Tumori porekla specijalizovane ovarijalne strome i embrionalnih gonada (engl. *Sex-cord-stromal tumors*) čine manje od 5% malignih tumora jajnika (23). Tumori granuloznih ćelija su najčešća forma ovih tumora jajnika i ispoljavaju se u dve histopatološke forme, kao češći, adultni tip i ređi, juvenilni tip. Adultna forma se karakteriše relativno dobrom prognozom, sa petogodišnjim preživljavanjem i do 87%, kao i visokom učestalošću recidiva praćenih višestrukim operacijama (23).

Cilj rada je pregled literature u cilju procene uloge citoreduktivne hirurgije i zagrejanje intraperitonealne hemioterapije u lečenju retkih podtipova carcinoma jajnika.

---

## Lečenje

---

Pacijentkinje sa peritonealnom diseminacijom tradicionalno su razmatrane kao slučajevi sa lošom prognozom i tretirane su palijativnom hirurgijom ili hemioterapijom (14). Ključni faktor u poboljšanju preživljavanja pacijentkinja sa peritonealnom diseminacijom jeste razvoj citoreduktivne hirurgije sa intraperitonealnom zagrejanom hemioterapijom poslednje tri decenije. Izlečenje se retko kada postiže i ima veoma varijabilnu prognozu, koja je najvećim delom uslovljena vremenom kada nastaje rezistencija na hemioterapiju baziranu na platini (13). Preživljavanje zavisi od mnogih kliničkih i patohistoloških faktora. Najznačajni faktori su kvalitet citoreduktivne hirurgije, stadijum tumora, starost pacijentkinje i histološki podtip (13).

U lečenju carcinoma jajnika ranog stadijuma (stadijum I-II A) primenjuje se hirurško određivanje stadijuma bolesti (engl. *staging*), koje uključuje histerektomiju sa obostranom adnektomijom, obostranu karličnu i paraaortnu limfadenektomiju, omentektomiju, nasumične peritonealne biopsije, uzimanje peritonealnog ispirka, pažljiv pregled i palpaciju svih peritonealnih površina, kao i serozu celog digestivnog trakta i mezenterijuma (24). Limfadenektomija se može bezbedno izostaviti kod I stadijuma mucinoznog tumora (24). Oba pristupa, i laparoskopski i otvoreni, prihvatljivi su kada se izvode od strane iskusnog ginekološkog onkološkog hirurga. Kod pacijentkinja nakon nekompletne operacije treba ponoviti postupak hirurškog određivanja stadijuma bolesti. Hirurgija sa prezervacijom fertiliteta, koja se sastoji od jednostrane adnektomije sa kompletnim hirurškim određivanjem stadijuma, može se bezbedno primeniti

kod svih pacijentkinja Ia i Ic stadijuma niskogradusnog karcinoma jajnika (24).

Citoreduktivna hirurgija igra ključnu ulogu u lečenju uznapredovalog stadijuma karcinoma jajnika (stadijum III i IV) (24). Podrazumeva niz intraperitonealnih procedura u cilju postizanja kompletne citoredukcije: eksplorativnu laparotomiju, resekciju trbušnog zida, abdominopelvičnu limfadenektomiju, enterolizu, ureterolizu, multivisceralne resekcije sa peritonektomijom. Peritonektomija obuhvata uklanjanje zahvaćenog peritoneuma sa dijafragme, karlice, trbušnog zida - parijentalnog peritoneuma i omentektomiju. Resekcija intraabdominalnih organa se primenjuje u uslovima kada se ne mogu osloboditi od peritonealnih implantata, ali se moraju uložiti svi naponi u cilju što manje resekcije tankog creva i izvođenju stoma kako bi se očuvao kvalitet života pacijentkinje. Kompletna citoredukcija podrazumeva uklanjanje peritonealnih implantata većih od 0,25 mm (engl. *Cytoreduction score* CC-1) ili odsustvo makroskopski vidljivih implantata (CC-0).

Citoreduktivnu hirurgiju prati primena zagrejanje intraperitonealne hemioterapije (engl. *Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy* - HIPEC), otvorenom ili zatvorenom tehnikom, u cilju redukcije mikroskopski rezidualne bolesti. Zagrevanje citostatika na temperaturi 41 - 43 °C doprinosi antitumorskom dejstvu na više načina; 1. povišena temperatura sama ima antitumorsko dejstvo; 2. povećava se citotoksičnost hemioterapije; 3. povećava se dubina dejstva citostatika u tumorskom depozitu (16). Temperatura preko 44 °C izaziva apoptozu normalnih ćelija, dok se na temperaturi ispod 39 °C smanjuje sinergistički efekat sa citostaticima (25). Trajanje primene zagrejanje hemioterapije varira od 30 do 180 min (26). Kod primene zagrejanje intraperitonealne hemioterapije u upotrebi su različite kombinacije citostatika, u zavisnosti od centara koji primenjuju citoredukciju HIPEC-om (cisplatin, mitomicin C, doksorubicin, oksaliplatin) (13,27).

Intraoperativna raširenost bolesti se za vreme citoreduktivne hirurgije izražava indeksom peritonealnog karcinoma (engl. *Peritoneal Cancer Index* - PCI), definisanim od strane Sugarbakera, sa opsegom 0 - 39. Abdomen je, prema PCI, podeljen na ukupno 13 regiona; 0 - centralni, 1 - desni gornji, 2 - epigastrijum, 3 - levi gornji, 4 - levi bočni, 5 - levi donji, 6 - karlicu, 7 - desni donji, 8 - desni bočni, 9 - proksimalni jejunum, 10 - distalni jejunum, 11 - proksimalni ileum, 12 - distalni ileum. Veličina peritonealnih depozita će biti izražena sa tri parametra (engl. *Lesion size score* - LSS): 0 - bez depozita, 1 - veličina depozita ≤ 0,5 cm, 2 - veličina depozita > 0,5 cm, a ≤ 5 cm, 3 - veličina depozita > 5 cm (25).

Zbog načina diseminacije i ograničenosti recidiva na peritonealnoj površini, kompletan citoreduktivna hirurgija kombinovana sa zagrejanom hemioterapijom može se smatrati agresivnom, ali sveobuhvatnom, lokoregionalnom terapijom kod diseminovanog karcinoma jajnika (13).

## Diskusija

Postoje jasne razlike u kliničkom profilu,

histopatogenezi i terapijskom odgovoru između ovih retkih formi malignih tumora porekla jajnika i VGOC jajnika kao najčešće forme (27). Kada se dijagnostikuju u ranom stadijumu, prognoza kod retkih karcinoma jajnika je dobra, dok je značajno lošija kada se dijagnostikuju u uznapredovalom stadijumu (27-30). Terapijske opcije su takođe limitirane, naročito kod uznapredovalog stadijuma i recidiva kao posledice hemiorezistencije retkih formi karcinoma jajnika. Zajednička karakteristika je sklonost ka peritonealnoj diseminaciji i ograničenom širenju na peritonealnu duplju u uznapredovalom stadijumu, kao i kod recidiva, bez sistemskog i visceralnog širenja, zahtevajući citoreduktivnu hirurgiju za optimalnu kontrolu bolesti. Zbog ograničenosti podataka i retke učestalosti ovih tumora, terapija je i dalje izazov, bez postojanja jasnih vodiča za njihovo lečenje. Zbog sklonosti ovih retkih podtipova ka peritonealnoj diseminaciji, kao i kod VGOC, citoreduktivna hirurgija kao terapijska opcija za lečenje peritonealnih depozita smatra se razumnom terapijskom opcijom (27). Studija RCT i još nekoliko retrospektivnih studija jasno su dokazale prednosti preživljavanja primenom kombinacije citoreduktivne hirurgije HIPEC-om za VGOC (27,31,32), a nekoliko studija je takođe ispitalo ulogu HIPEC-a kod retkih karcinoma jajnika (13,33).

### Mucinozni karcinom jajnika

Kod mucinoznog podtipa karcinoma jajnika uznapredovalog stadijuma (FIGO III i IV) nekoliko studija je ukazalo na preživljavanje između 15 - 33 meseca, dok je u najvećem broju studija petogodišnje preživljavanje oko 25,7% (32,33). Mucinozni tip se smatra dobrim prognostičkim faktorom kod ranog stadijuma bolesti i lošim prognostičkim faktorom u poređenju sa seroznim podtipom kod uznapredovalih stadijuma (28). U studiji Mersijea (*Mercier F*) et al, gde su pacijentkinje sa uznapredovalim karcinomom jajnika lečene citoreduktivnom hirurgijom i HIPEC-om, petogodišnje preživljavanje je bilo 69,6%, dok je petogodišnji period bez recidiva bio 53,8% (13). U studiji Sinukumara et al. trogodišnje preživljavanje je postignuto u 77%, dok je trogodišnji period bez bolesti postignut kod 67% pacijentkinja tretiranih citoreduktivnom hirurgijom i HIPEC-om (26). S obzirom na loše preživljavanje pacijentkinja s ovim karcinomom, ovi rezultati su bolji od rezultata tretmana samo hirurškim određivanjem stadijuma bolesti i hemioterapijom.

### Svetloćelijski karcinom jajnika

Studija u kojoj su pacijentkinje s CCOC tretirane citoredukcijom i HIPEC-om pokazuje srednje ukupno preživljavanje od 59,2 meseca, dok je period bez bolesti 18,9 meseci u poređenju sa ukupnim periodom preživljanja od 18 i periodom bez bolesti od 8 meseci kod pacijentkinja tretiranih samo hemioterapijom (13). U studiji Sinukumara et al, koja je obuhvatila 8 pacijentkinja, srednje ukupno preživljavanje je bilo 36 meseci, dok je trogodišnje preživljavanje postignuto kod 65% pacijentkinja, dok je trogodišnji period bez bolesti potvrđen kod 50% pacijentkinja (26).

## Endometrioidni karcinom jajnika

Ranije studije nisu ukazale na statistički značajne razlike u petogodišnjem preživljavanju pacijentkinja s EMOC u odnosu na one s epitelnim karcinomom jajnika (34). Srednje ukupno preživljavanje za uznapredovali (FIGO III i IV) stadijum seroznog karcinoma jajnika je 36,7 - 47,7 meseci. U studiji Mersijea *et al.* izneti su bolji rezultati, s petogodišnjim ukupnim preživljavanjem od 41,9% i srednjim ukupnim preživljavanjem od 52,3 meseca za populaciju pacijentkinja sa EMOC, ali na relativno ograničenom broju pacijentkinja (13). Studija Sinukumara *et al.* navodi srednje ukupno preživljavanje od 31 mesec, dok je trogodišnje preživljavanje postignuto kod 40%, a trogodišnje preživljavanje bez bolesti nije postignuto u studiji (26).

## Tumori polnih traka, strome i germinativnih ćelija

Za tumore granuloznih ćelija, koji se obično leče u ranom stadijumu, dostupno je nekoliko serija pacijentkinja sa uznapredovalim stadijumom bolesti, u cilju komparacije. Čan (*Chan*) *et al.* su objavili srednje ukupno preživljavanje od oko 58 meseci, sa petogodišnjim preživljavanjem od 48% u grupi od 13 pacijentkinja (35). U velikoj studiji NBCD, Sigl (*Seagle*) *et al.* iznose desetogodišnje ukupno preživljavanje od 70% za 235 pacijentkinja sa stadijumom III (36). U studiji Mersijea i saradnika, koja je obuhvata 37 pacijentkinja sa uznapredovalim stadijumom (FIGO III i IV), srednje ukupno preživljavanje nije dostignuto na petogodišnjem nivou, a petogodišnje ukupno preživljavanje je bilo 61,5%, sa 5-godišnjim periodom bez bolesti od oko 37,1%. Ovi loši rezultati su između rezultata postignutih u studijama Čana i Sigla (13) i mogu biti povezani sa činjenicom da su pacijentkinje sa lošom prognozom upućivane na citoreduktivnu hirurgiju i HIPEC ili da HIPEC kod ovih pacijentkinja ima ograničeni efekat. Studija Sinukumara i sar. je obuhvatila 30 pacijentkinja sa ovim podtipom, gde je trogodišnje preživljavanje potvrđeno u 96% slučajeva, a trogodišnji period bez bolesti kod 86,7% (26). Nekoliko manjih studija od 6 i 7 pacijentkinja ispitivalo je uticaj HIPEC-a kod ovih pacijentkinja i rezultati su bili neusklađeni (13, 37, 38, 40).

Kada su u pitanju teratomi i germinalni tumori, rezultati studije Mersijea i sar. slični su dosadašnjoj literaturi: petogodišnje ukupno preživljavanje i petogodišnje preživljavanje bez recidiva bolesti zabeleženo je u 72,9%, odnosno u 76,2% slučajeva (13). Studija Sinukumara i sar. (26) obuhvatila je 24 pacijentkinje sa germinalnim tumorom, gde je trogodišnje preživljavanje 44%, a trogodišnji period bez bolesti postignut kod 11,7%, što su rezultati lošiji u odnosu na studiju Mersijea i sar. (87,5% : 76,2%).

Za Lajdigov (*Leydig*) tumor sa peritonealnom diseminacijom još nije prijavljeno preživljavanje u literaturi (13). U studiji Mersijea i sar. je uključeno osam pacijentkinja sa uznapredovalim Lajdigovim tumorom, od kojih je kod četiri preživljavanje bilo više od 5 godina nakon operacije, od toga dve sa recidivom i dve u remisiji.

## Niskogradusni serozni karcinom jajnika

Studija Sinukumara i saradnika imala je 13 pacijentkinja sa NGOC gde je trogodišnje preživljavanje postignuto kod 80%, dok je trogodišnji period bez bolesti potvrđen u 47,5% slučajeva (26). Rezultati studije Bosan-Kiciza (*Bosang-Kitzis*) *et al.* pokazuju da je prosečni period bez bolesti bio 45 meseci (7 - 145 meseci), dok je prosečno preživljavanje bilo 130 meseci (7 - 163 meseci) nakon primarne citoredukcije, dok je u obe grupe bilo značajno manje u slučajevima kada je sprovedena neoadjuvantna hemioterapija (28 i 82 meseca) (39). Terapija uznapredovalog NGOC je zahtevna i izazovna, sa hirurškim pristupom koji se razlikuje od pristupa kod VGOC, gde se mora favorizovati primarna citoreduktivna hirurgija sa kompletnom ili minimalnom rezidualnom bolešću (40).

## Karcinosarkom

Karcinosarkom sa prisutnom peritonealnom diseminacijom ima lošu prognozu. Obe pacijentkinje sa ovim histološkim podtipom iz studije Mersijea i sar. su premile, jedna sa recidivom bolesti pet godina od operacije, druga s nepoznatim statusom (13).

Najznačajniji faktori dugoročnog preživljavanja kod pacijentkinja sa retkim karcinomom jajnika su zahvaćenost limfnih čvorova i optimalna citoreduktivna hirurgija (C 0-1), dok je primena preoperativne hemioterapije udružena sa ranim recidivom bolesti (13).

Čak i kod pacijentkinja sa karcinomom jajnika rezistentnim na platinu, primena citoredukcije praćene zagrejanom intraperitonealnom hemioterapijom sa cisplatinom ima isti benefit kao kod pacijentkinja senzitivnih na platinu (25).

Nekoliko studija i metaanaliza ukazuju da je stručnost hirurga jedan od najznačajnijih faktora za ishod i stoga je preporuka da pacijentkinje budu operisane u visoko specijalizovanim centrima (24, 40).

## Zaključak

Prema dosadašnjim saznanjima i podacima iz literature, retki maligni tumori jajnika (MOC, CCOC, NGOC, EOC, GCOC), kako primarni, tako i recidivantne forme, relativno su rezistentni na hemioterapiju. Primena citoreduktivne hirurgije i HIPEC-a preporučuje se na osnovu utvrđene povezanosti između stepena redukcije tumorskog tkiva i dužine preživljavanja. Kompletna citoredukcija bez rezidualne makroskopske bolesti smatra se jedinim nezavisnim prognostičkim faktorom.

## Literatura

1. Huang J, Chan WC, Ngai CH, Lok V, Zhang L, Lucero-Prisco DE, et al. Worldwide Burden, Risk Factors, and Temporal Trends of Ovarian Cancer: A Global Study. *Cancers* (Basel). 2022; 14(9):1-12.
2. World Ovarian Cancer Coalition. Key stats [Internet]. London: World Ovarian Cancer Coalition. Dostupno na: <https://world-ovariancancercoalition.org/about-ovarian-cancer/key-stats/>
3. Momenimovahed Z, Tiznobaik A, Taheri S, Salehiniya H. Ovarian cancer in the world: Epidemiology and risk factors. *Int J Womens Health*. 2019; 11:287-99.

4. Miljuš D, Živković Perišić S, Božić Z. Malignant tumours in the Republic of Serbia – 2018 [Internet]. Belgrade: Institute of Public Health of Serbia “Dr Milan Jovanović Batut”, Serbian Cancer Registry; 2020. Dostupno na: <https://www.batut.org.rs/download/publikacije/MaligniTumori2018.pdf>
5. World Cancer Research Fund. Ovarian cancer [Internet]. London: World Cancer Research Fund. Dostupno na: <https://www.wcrf.org/preventing-cancer/cancer-types/ovarian-cancer/>
6. Sehoul J, Senyuv F, Fotopoulou C, Neumann U, Denkert C, Werner L, et al. Intra-abdominal tumor dissemination pattern and surgical outcome in 214 patients with primary ovarian cancer. *J Surg Oncol*. 2009; 99(7):424–7.
7. Reid BM, Permeth JB, Sellers TA. Epidemiology of ovarian cancer: a review. *Cancer Biol Med*. 2017; 14(1):9–32.
8. Allemani C, Weir HK, Carreira H, Harewood R, Spika D, Wang XS, et al. CONCORD Working Group. Global surveillance of cancer survival 1995–2009: analysis of individual data for 25,676,887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2). *Lancet*. 2015; 385(9972):977–1010.
9. Prat J, Committee F. International Journal of Gynecology and Obstetrics Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *Int J Gynecol Obstet*. 2014; 124(1):1–5.
10. PathologyOutlines.com. Ovary tumor - WHO classification [Internet]. Bingham Farms (MI): PathologyOutlines.com Inc.; [cited 2023 Dec 13]. Dostupno na: <https://www.pathologyoutlines.com/topic/ovarytumorwhoclassif.htm>
11. Meinhold-Heerlein I, Fotopoulou C, Harter P, Kurzeder C, Mustea A, Wimberger P, et al. The new WHO classification of ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancer and its clinical implications. *Arch Gynecol Obstet*. 2016; 293(4):695–700.
12. Lisio M, Fu L, Goyeneche A, Gao Z, Telleria C. High-Grade Serous Ovarian Cancer : Basic Sciences , Clinical and Therapeutic Standpoints.. *Int J Mol Sci*. 2019; 20(4):952.
13. Mercier F, Bakrin N, Bartlett DL, Goere D, Quenet F, Dumont F, et al. PSOGI Working Group; BIG-RENAPE Working Group. Peritoneal Carcinomatosis of Rare Ovarian Origin Treated by Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy: A Multi-Institutional Cohort from PSOGI and BIG-RENAPE. *Ann Surg Oncol*. 2018; 25(6):1668–75.
14. Brown J, Frumovitz M. Mucinous tumors of the ovary: current thoughts on diagnosis and management. *Curr Oncol Rep*. 2014; 16(6):389.
15. Phung MT, Pearce CL, Meza R, Jeon J. Trends of Ovarian Cancer Incidence by Histotype and Race/Ethnicity in the United States 1992–2019. *Cancer Res Commun*. 2023; 3(1):1–8.
16. Fujiwara K, Shintani D, Nishikawa T. symposium article Clear-cell carcinoma of the ovary. 10th Int Symp Adv Ovarian Cancer Optim Ther Updat 6 March 2015, Val Spain. 2016; 27(Supplement 1):i50–2.
17. Anglesio MS, Carey MS, Köbel M, Mackay H, Huntsman DG. Gynecologic Oncology Clear cell carcinoma of the ovary : A report from the first Ovarian Clear Cell. *Gynecol Oncol* . 2011; 121(2):407–15.
18. Kumar A, Gilks CB, Mar C, Santos J, Tinker AV. Patterns of spread of clear cell ovarian cancer: Case report and case series. *Gynecol Oncol Case Rep*. 2013; 6:25–7.
19. Mabuchi S, Kawase C, Altomare DA, Morishige K, Sawada K, Ito K, et al. Vascular endothelial growth factor is a promising therapeutic target for the treatment of clear cell carcinoma of the ovary. *Mol Cancer Ther*. 2010; 9(8):2411–22.
20. Gockley A, Melamed A, Bregar AJ, Joel T, Birrer M, Schorge JO, et al. Outcomes of Women With High-Grade and Low-Grade Advanced-Stage Serous Epithelial Ovarian Cancer. *Obstetrics and Gynecology*. 2017; 129(3):439–47.21.
21. Fader AN, Java J, Ueda S, Bristow RE, Armstrong DK, Bookman MA, et al Survival in women with grade 1 serous ovarian carcinoma. *Obstet Gynecol*. 2013; 122(2 Pt 1):225–32.
22. Dogan A, Solass W, Tempfer CB. Gynecologic Oncology Reports Cytoreductive surgery followed by hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for recurrent adult granulosa cell tumor : A case report. *GORE* . 2016; 16:21–3.
23. Redondo A, Guerra E, Manso L, Martin-Lorente C, Martinez-Garcia J, Perez-Fidalgo JA, et al. SEOM clinical guideline in ovarian cancer (2020). *Clin Transl Oncol*. 2021; 23(5):961–968.
24. Goodman MD, Mcpartland S, Detelich D, Saif MW. Chemotherapy for intraperitoneal use : a review of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy and early post-operative intraperitoneal chemotherapy. 2016; 7(1):45–57.
25. Sugarbaker PH, Speeten K Van Der. Surgical technology and pharmacology of hyperthermic perioperative chemotherapy. 2016; 7(1):29–44.
26. Sinukumar S, Damodaran D, Ray M, Prabhu A, Katdare N, Vikram S, et al. Cytoreductive Surgery With or Without HIPEC in the Management of Peritoneal Dissemination from Rare Histological Subtypes of Ovarian Cancer - a Retrospective Study by INDEPSO. *Indian J Surg Oncol*. 2023; 14(Suppl 1):74–81.
27. Kurman RJ, Shih I. The Dualistic Model of Ovarian Carcinogenesis Revisited , Revised , and Expanded. *Am J Pathol*. 2016; 186(4):733–47.
28. Morice P, Gouy S, Leary A. Mucinous Ovarian Carcinoma. *N Engl J Med*. 2019; 380(13):1256–66.
29. Di Giorgio A , Biacchi D, Sibio S, Accarpio F, Rocco M, Tarquini S, et al. Cytoreductive surgery (peritonectomy procedures) combined with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in the treatment of diffuse peritoneal carcinomatosis from ovarian cancer. *Cancer*. 2008; 113(2):315–25.
30. Van Driel WJ, Koole SN, Sonke GS. Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2018; 378(14):1363–4.
31. Tempfer CB, Solass W, Dogan A, Hefler LA. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for women with granulosa cell tumors of the ovary : a systematic review of the literature. 2016; 1(1):15–22.
32. Pectasides D, Fountzilas G, Aravantinos G, Kalofonos HP, Efsthathiou E, Salamalekis E, et al. Advanced stage mucinous epithelial ovarian cancer: The Hellenic Cooperative Oncology Group experience. *Gynecol Oncol*. 2005; 97(2):436–41.
33. Bamias A, Psaltopoulou T, Sotiropoulou M, Haidopoulos D, Lianos E, Bournakis E, et al. Mucinous but not clear cell histology is associated with inferior survival in patients with advanced stage ovarian carcinoma treated with platinum-paclitaxel chemotherapy. *Cancer*. 2010; 116(6):1462–8.
34. Davis M, Rauh-Hain JA, Andrade C, Boruta DM, Schorge JO, Horowitz NS, et al. Comparison of clinical outcomes of patients with clear cell and endometrioid ovarian cancer associated with endometriosis to papillary serous carcinoma of the ovary. *Gynecol Oncol*. 2014; 132(3):760–6.
35. Chan JK, Zhang M, Kaleb V, Loizzi V, Benjamin J, Vasilev S, et al. Prognostic factors responsible for survival in sex cord stromal tumors of the ovary - A multivariate analysis. *Gynecol Oncol*. 2005; 96(1):204–9.
36. Seagle BLL, Ann P, Butler S, Shahabi S. Ovarian granulosa cell tumor: A National Cancer Database study. *Gynecol Oncol*. 2017; 146(2):285–91.
37. Gouy S, Uzan C, Pautier P, Lhomme C, Duvillard P, Morice P. Results of oxaliplatin-based hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in recurrent ovarian granulosa cell tumors. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* . 2013; 170(2):464–7.
38. Al-Badawi IA, Abu-Zaid A, Azzam A, Alomar O, Alhusaini H, Amin T. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for management of recurrent/relapsed ovarian granulosa cell tumor: A single-center experience. *J Obstet Gynaecol Res*. 2014; 40(9):2066–75.
39. Bonsang-Kitzis H, Panchbhaya N, Bats AS, Pujade-Lauraine E, Pautier P, Ngô C, et al. Surgical Implications of Advanced Low-Grade Serous Ovarian Cancer: Analysis of the Database of the Tumeurs Malignes Rares Gynécologiques Network. *Cancers (Basel)*. 2022; 14(9):2345.
40. Bois A du, Justine Rochon, Jacobus Pfisterer WJH. Variations in institutional infrastructure, physician specialization and experience, and outcome in ovarian cancer: A systematic review. *Gynecol Oncol*. 2009; 112(2):422–36.