

# Povzetek smernic za obravnavo bolnic z rakom jajčnikov, jajcevodov in s primarnim peritonealnim seroznim rakom

Helena Barbara Zobec Logar, Špela Smrkolj, Erik Škof, Sonja Bebar

## Uvod

Smernice za obravnavo bolnic z rakom jajčnikov, jajcevodov in s primarnim peritonealnim seroznim rakom so izšle v samostojni obliki prvič po letu 2002. Tistega daljnega leta so bile smernice za vse ginekološke rake še združene v eni knjižici, dandanes pa nova dejstva in spoznanja ter razvoj novih zdravil terjajo bolj poglobljen pristop k obravnavi teh bolnic. Avtorji smo še posebej veseli dejstva, da so prve samostojne smernice izšle ob 1. Ginekološki šoli z naslovom Rak jajčnikov, 13. novembra 2015, nekoliko dopolnjena 2. izdaja smernic pa je izšla ob ponovitvi šole 18. marca 2016. Namenoma smo iz teh smernic izpustili redke vrste raka jajčnikov (kot na primer germinalni in stromalni rak), saj sta klinična pot in potek bolezni pri teh oblikah drugačni. Smernice so na voljo v dveh knjižnih izdajah, v velikem formatu in žepni obliki, v spletni obliki pa so dostopne na spletni strani Onkološkega inštituta, kjer se bodo tudi sproti posodabljale. Slovenskih smernic nismo želeli le povzeti po vzoru tujih, temveč smo v njih vnesli tudi naše izkušnje z zdravljenjem teh bolezni.

## Kratka predstavitev vsebine smernic

Smernice so nastale kot plod odličnega sodelovanja strokovnjakov iz Onkološkega inštituta Ljubljana, Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana in Univerzitetnega kliničnega centra Maribor. Pri nastanku je sodelovalo 21 zdravnikov različnih specialnosti, ki smo tudi člani ginekološko-onkološkega konzilija za obravnavo teh bolnic. Smernice je recenziral prof. dr. Stelio Rakar, dr. med., višji svetnik.

V prvem delu smernic so opisani algoritmi ukrepanja pri obravnavi teh bolnic. Algoritmom ukrepanja sledi

spremljajoče besedilo, ki je razdeljeno na več poglavij. V prvem poglavju je natančneje opredeljena epidemiologija raka jajčnikov, jajcevodov in primarnega peritonealnega raka v Sloveniji. Sledi poglavje o histopatologiji, katerega sestavni del je tudi podroben opis pregleda histološkega preparata. V poglavju Postavitev diagnoze, ki se navezuje na algoritem Začetne obravnave bolnic, pri katerih sumimo na rak jajčnikov, jajcevodov ali primarni peritonealni serozni rak, so našete osnovne in nadaljne preiskave, ki pomagajo pri postavitvi diagnoze bolezni. Temeljno zdravljenje je kirurško in temu je namenjeno naslednje poglavje. Kirurško zdravljenje je razdeljeno na primarno kirurško zdravljenje in zdravljenje ponovitve bolezni. Bolnice pri katerih sumimo na rak jajčnikov, jajcevodov ali primarni peritonealni serozni rak, praviloma operiramo v specializiranih ustanovah za to, saj to vpliva na podaljšanje preživetja teh bolnic. Specializirani centri za obravnavo in zdravljenje bolnic z rakom jajčnika, jajcevodov in s primarnim peritonealnim seroznim rakom v Sloveniji so Onkološki inštitut Ljubljana, Univerzitetni klinični center v Ljubljani ter Univerzitetni klinični center v Mariboru. Temeljno zdravljenje raka jajčnika, jajcevodov in primarnega peritonealnega seroznega raka je tudi sistemsko zdravljenje. V smernicah je poglavje o sistemskem zdravljenju podobno kot kirurško zdravljenje razdeljeno na primarno sistemsko zdravljenje in zdravljenje ponovitve bolezni. V Smernice so vključena še poglavja o obsevanju, zdravljenju raka v nosečnosti ter genetskem svetovanju. Posebna priloga, ki je umeščena v smernice na koncu, zajema radiološko diagnostiko s priporočili, kdaj pri obravnavi teh bolnic uporabiti preiskavo kot je ultrazvok, magnetno resonanco ali računalniško tomografijo.

## I. DEL ALGORITMOV: Začetna obravnava

- Osnovne preiskave
- Nadaljnje preiskave
- Diagnostična operacija (laparoskopija)

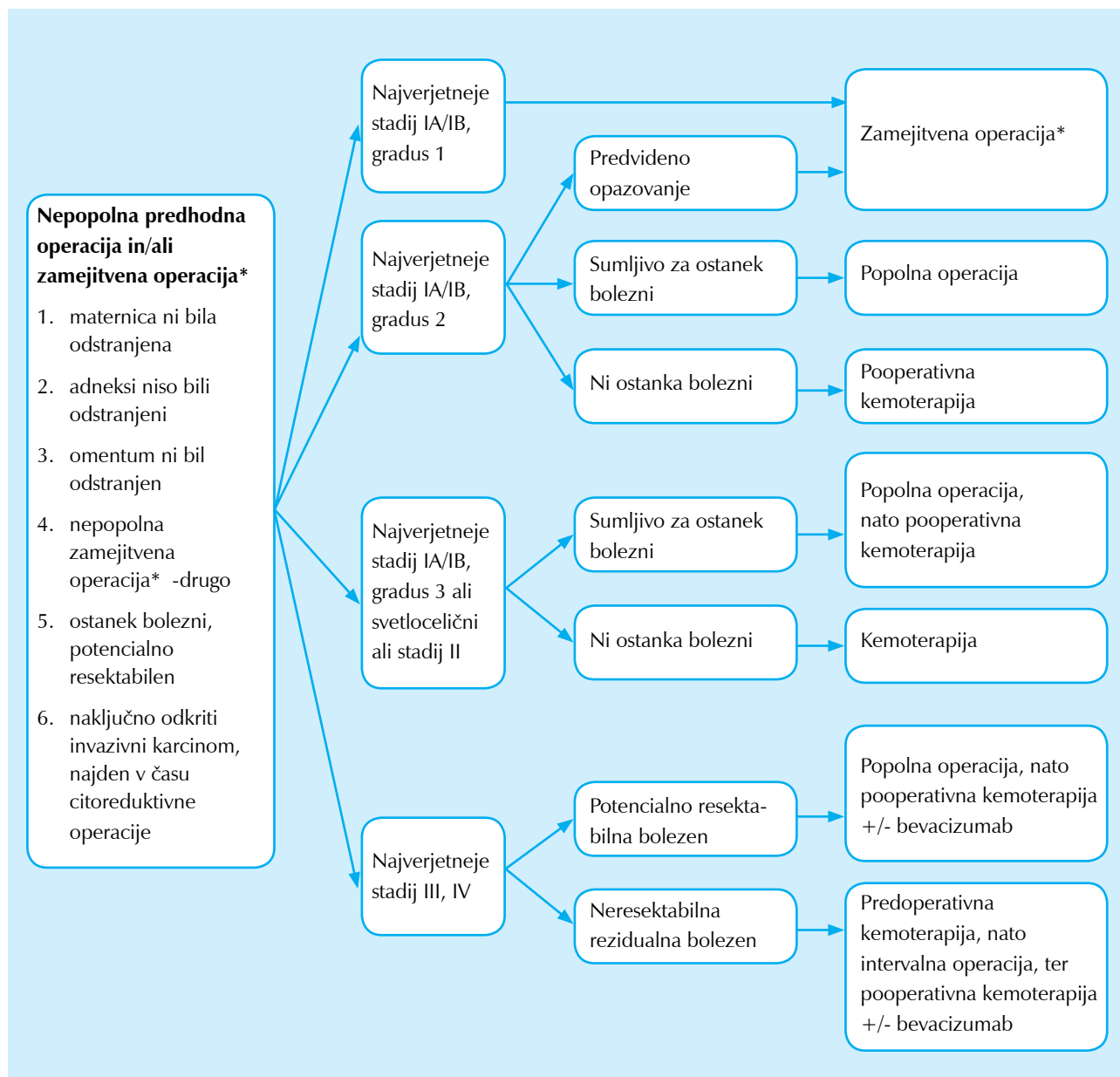
### ZAČETNA OBRAVNAVA

OSNOVNE PREISKAVE	NADALJNJE PREISKAVE	PRIMARNO KIRURŠKO ZDRAVLJENJE										
<p><b>ANAMNEZA</b></p> <p>Osebna anamneza                      Družinska anamneza                      Sedanja anamneza:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– napihjenost</li> <li>– pelvična ali abdominalna bolečina</li> <li>– neješčnost</li> <li>– občutek hitre sitosti</li> <li>– urinarni simptomi (urgenca, pogostost) brez drugih znakov malignosti</li> </ul> <p><b>SPLOŠNI KLINIČNI PREGLED</b></p> <p>Sumljiva/tipna medenična masa, odkrita ob pregledu                      Ascites                      Povečan obseg trebuha</p> <p><b>GINEKOLOŠKI KLINIČNI PREGLED Z VAGINALNIM ULTRAZVOKOM</b></p> <p><b>UZ TREBUHA</b></p> <p><b>LABORATORIJSKI IZVIDI</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Hemogram</li> <li>– DKS</li> <li>– Biokemija</li> <li>– Ledvični retenti</li> <li>– Tumorski označevalci:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>– Ca-125</li> <li>– HE4</li> <li>– RMI indeks *</li> <li>– ROMA indeks **</li> </ul> </li> </ul>	<p>RTG PLJUČ IN SRCA</p> <p>OSTALI TUMORSKI OZNAČEVALCI OB KLINIČNI INDIKACIJI</p> <p>CT TREBUHA, MRI MEDENICE IN/ALI PET-CT</p> <p>PREGLED PREBAVIL OB KLINIČNI INDIKACIJI</p> <p><b>* RMI ("Risk of malignancy Index")</b>  <math>RMI = \frac{UZ\ lastnosti}{status} \times \frac{menopavzni}{Ca-125}</math></p> <p><b>UZ lastnosti:</b></p> <table> <tr> <td>Multilokularna cista</td> <td>1 točka</td> </tr> <tr> <td>Solidna tvorba</td> <td>1 točka</td> </tr> <tr> <td>Obojestranske lezije</td> <td>1 točka</td> </tr> <tr> <td>Ascites (≥500ml)</td> <td>1 točka</td> </tr> <tr> <td>Zasevki v trebušni votlini</td> <td>1 točka</td> </tr> </table> <p>0 ali 1 točka = <b>1</b>; 2 točki ali več = <b>4</b></p> <p><b>Menopavzni status:</b>                      Premenopavzni = <b>1</b>                      Pomenopavzni = <b>4</b> (ženska, ki je več kot leto dni brez menstruacij ali ženska starejša od 50 let, ki je imela narejeno histerektomijo)</p>	Multilokularna cista	1 točka	Solidna tvorba	1 točka	Obojestranske lezije	1 točka	Ascites (≥500ml)	1 točka	Zasevki v trebušni votlini	1 točka	<p>DIAGNOSTIČNA OPERACIJA (LAPAROSKOPIJA)</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Aspiracija ascitesa ali peritonealni izpirek</li> <li>2. Pregled površine peritoneja → biopsija sumljivih sprememb</li> <li>3. Ob odsotnosti sumljivih sprememb → naključna biopsija peritoneja v medenici (odvzem vsaj 5 vzorcev), odvzem citoloških brisov parakolično in s površine diafragme (postrgati diafragma)</li> <li>4. Biopsija adneksov ali uni/bilateralna adneksektomija</li> <li>5. Natančen operativni zapisnik, ki naj vsebuje podatke o:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>– razširjenosti bolezni ob vstopu v trebušno votlino</li> <li>– ostanku bolezni po nepopolni operaciji: če je nepopolna, je potrebno zabeležiti velikost največje spremembe ter število vseh sprememb</li> </ul> </li> </ol> <p><b>Ca-125</b>  <b>RMI ≥ 200 → TERCIARNI CENTER</b></p> <p><b>** ROMA ("risk ovarian malignancy algorithm")</b>                      Premenopavzni PI (ang. predictive index):  <math>Predictive\ Index\ (PI) = -12.0 + 2.38 \times \ln(HE4) + 0.0626 \times \ln(Ca125)</math></p> <p>Pomenopavzni PI  <math>Predictive\ Index\ (PI) = -8.09 + 1.04 \times \ln(HE4) + 0.732 \times \ln(Ca125)</math></p> <p>Izračun ROMA vrednosti:  <math>Roma\ value\ (\%) = \exp(P1) \div (1 + \exp(P1)) \times 100</math></p>
Multilokularna cista	1 točka											
Solidna tvorba	1 točka											
Obojestranske lezije	1 točka											
Ascites (≥500ml)	1 točka											
Zasevki v trebušni votlini	1 točka											

## II. DEL ALGORITMOV: Prvo zdravljenje

- Naključno odkrit rak s predhodno operacijo
- Primarno kirurško zdravljenje
- Zdravljenje glede na patohistološki stadij
- Sistemsko zdravljenje

### NAKLJUČNO ODKRIT RAK S PREDHODNO OPERACIJO



\*Zamejitvena ali »staging« operacija je operacija za določitev razširitve bolezni.

## PRIMARNO KIRURŠKO ZDRAVLJENJE

- laparotomija/histerektomija/bilateralna adneksotomija z zamejitveno operacijo\* (stadij I-IV)

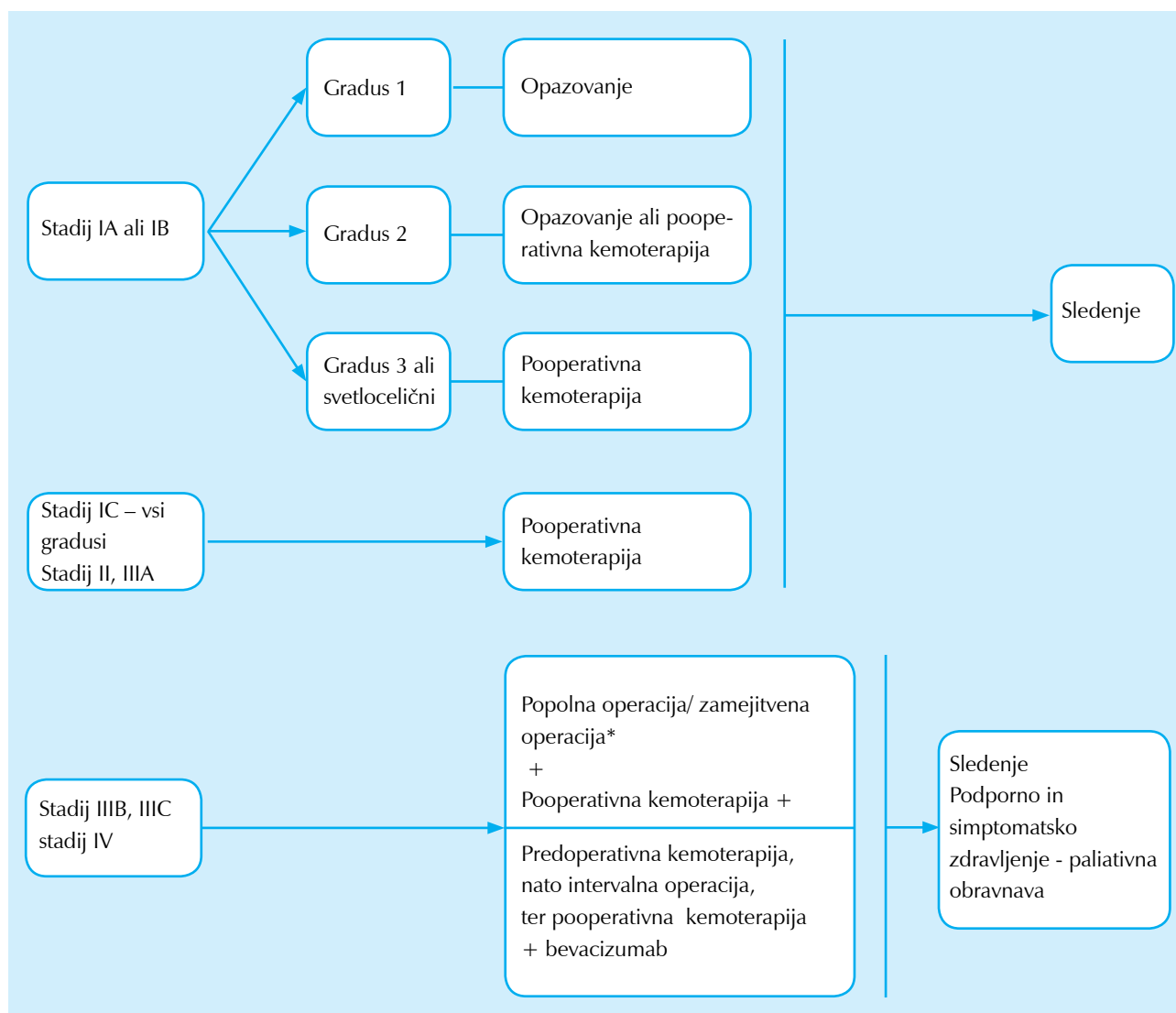
ali

- unilateralna adneksotomija z zamejitveno operacijo\* (stadij IA-IC, če želi bolnica ohraniti rodnost)

ali

- citoreduktivna operacija (stadij III, IV)

## ZDRAVLJENJE GLEDE NA PATOHISTOLOŠKI STADIJ



\* Zamejitvena ali »staging« operacija je operacija za določitev razširitve bolezni.

## SISTEMSKO ZDRAVLJENJE

### KEMOTERAPIJA

- *Pooperativna (adjuvantna) - vsi stadiji razen IA, gradus 1:*
  - Paklitaksel (175 mg/m<sup>2</sup> v 3 urni i.v.infuziji) + karboplatin AUC 6 (1 urna i.v. infuzija) – 6 ciklusov na tri tedne
  - PLD - Caelyx® (30 mg/m<sup>2</sup>) + karboplatin AUC 5 (1 urna i.v. infuzija) – 6 ciklusov na štiri tedne
    - (predvsem pri starejših oz. kadar kombinacija paklitaksel+karboplatin ni možna)
  - Karboplatin AUC 6 (1 urna i.v. infuzija) v monoterapiji – 6 ciklusov na tri tedne
    - (predvsem pri bolnicah v slabšem splošnem stanju zmogljivost in starejših)
- *Predoperativna (neoadjuvantna)- pri stadiju III/IV pri bolnicah, ki niso kandidatke za optimalno citoredukcijo, glede na slikovne preiskave (diagnoza z biopsijo ali paracentezo):*
  - sheme enake, kot pri pooperativni kemoterapiji
  - po 3-6 ciklusih ocena operabilnosti, nato primarna intervalna citoredukcija
  - po intervalni citoredukciji 3-4 ciklusi pooperativne kemoterapije
- *Paliativna KT:*
  - sheme enake, kot pri pooperativni kemoterapiji

### BEVACIZUMAB

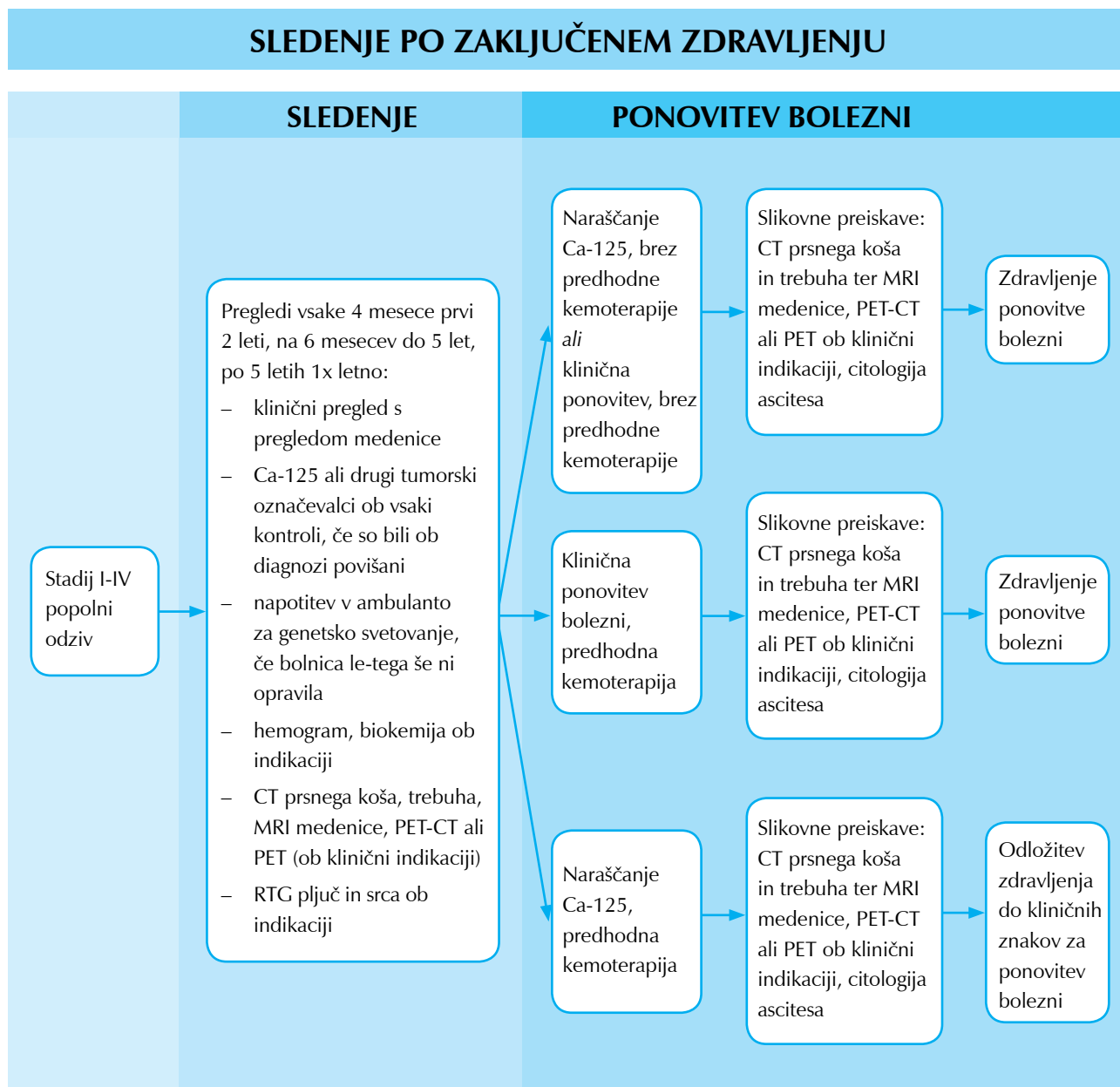
- pri stadiju IIIB, IIIC, IV
- sočasno ob kemoterapiji, ali kot vzdrževalno zdravljenje po koncu zdravljenja s kemoterapijo
- odmerek 15 mg/kg i.v. infuzija na tri tedne, 15 mesecev

### HIPEC

- le izjemoma oz. v sklopu klinične raziskave (ang. Heated intraperitoneal chemotherapy)

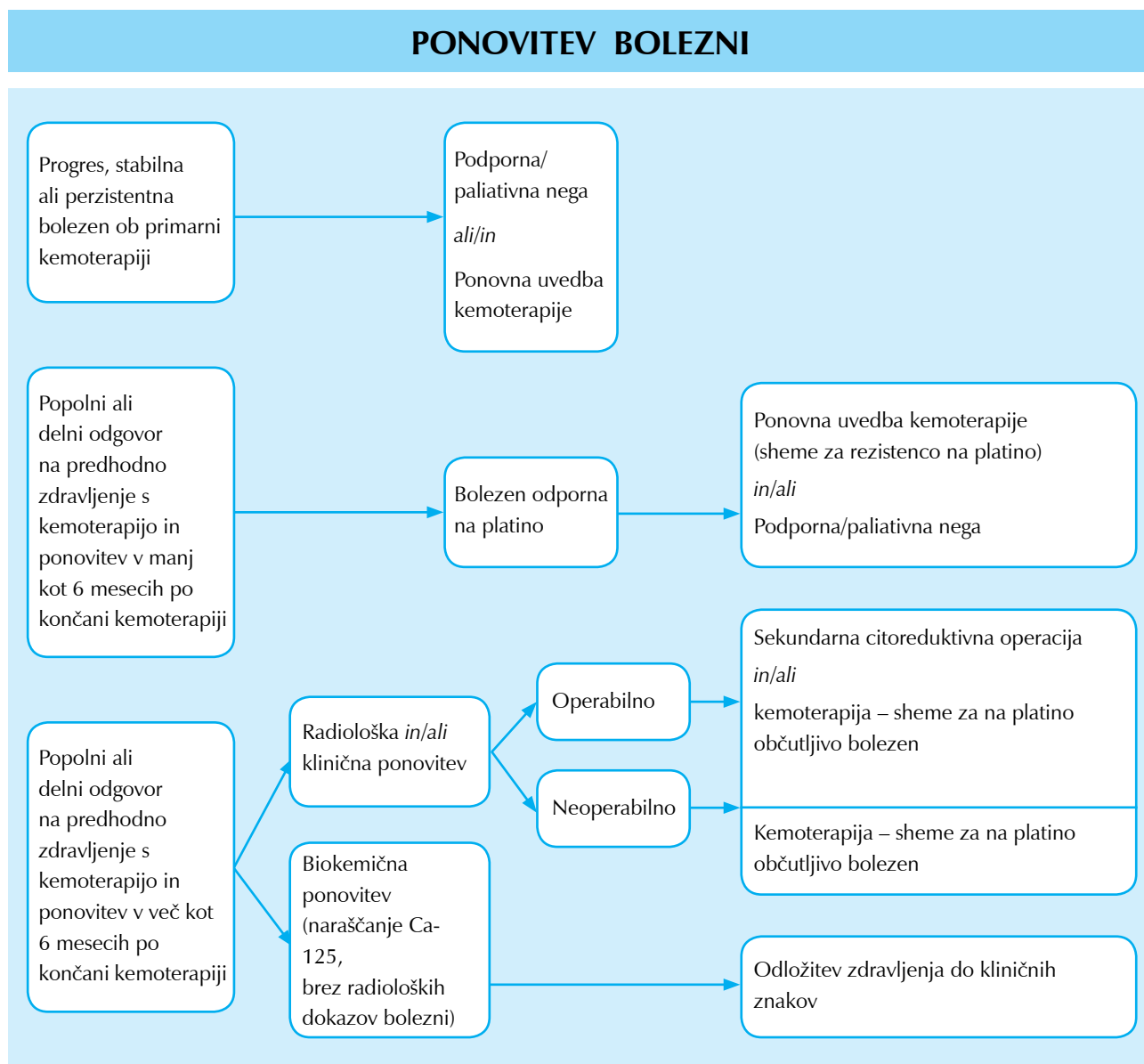
### III. DEL ALGORITMOV:

- Sledenje po zaključenem zdravljenju



## IV. DEL ALGORITMOV: Zdravljenje ponovitve bolezni

- Ponovitev bolezni
- Sistemsko zdravljenje ponovitve bolezni
- Obsevanje



## SISTEMSKO ZDRAVLJENJE PONOVIKVE BOLEZNI

Sistemsko zdravljenje ponovitve bolezni	Citostatske sheme +/- bevacizumab*** +/- olaparib****
<b>Bolezen občutljiva na platino</b> (PFI** > 12 mesecev)	PLD* + karboplatin Paklitaksel + karboplatin Gemcitabin + karboplatin Karboplatin
<b>Bolezen delno občutljiva na platino</b> (PFI** 6-12 mesecev)	PLD* + trabectedin Paklitaksel + karboplatin PLD* + karboplatin Gemcitabin karboplatin Karboplatin
<b>Bolezen odporna/neobčutljiva na platino</b> (PFI** < 6 mesecev)	PLD* Gemcitabin Paklitaksel Etoposid Docetaxel Topotekan, ...
<b>HIPEC</b> - le izjemoma oz. v sklopu klinične raziskave	

\* PLD – pegiliran liposomalni doksorubicin

\*\* PFI – »platinum free interval«

\*\*\* bevacizumab se lahko doda med ali po končani kemoterapiji, v kolikor ni bil dodan v primarnem zdravljenju

\*\*\*\* indiciran pri BRCA+, gradus 3 seroznem recidivnem karcinomu, kot vzdrževalno zdravljenje po odgovoru na platino, pri PFI več kot 6 mesecev

## OBSEVANJE

- kot paliativno zdravljenje v primeru metastatske bolezni z namenom lajšanja simptomov (krvavitev, bolečina, dispneje, možganski zasevki, ipd.)
- kot »reševalno obsevanje« v primeru lokaliziranega ostanka bolezni:
  - po primarnem zdravljenju s kirurgijo in kemoterapijo
  - ob lokalizirani ponovitvi bolezni, ko kirurško zdravljenje ni možno
  - po nepopolni sekundarni citoredukciji



V povzetku Smernic za obravnavo bolnic z rakom jajčnikov, jajcevodov in s primarnim peritonealnim seroznim rakom podrobneje predstavljamo najpomembnejši zdravljenji, to sta kirurško in sistemsko zdravljenje.

### **Primarno kirurško zdravljenje raka jajčnikov, jajcevodov in primarnega peritonealnega seroznega raka**

Značilnost širjenja epitelijskega raka jajčnikov, jajcevodov ter primarnega peritonealnega seroznega raka je širjenje rakavih celic po parietalnem peritoneju in serozi abdominalnih organov od male medenice do kupole diafragme. Limfatično se rak širi po jajčnikovem žilnem pletezu (a. in v. ovarica) v paraaortne bezgavke in prek parametrijev v bezgavke male medenice. Kirurški pristop omogoča postavitev diagnoze, oceno stadija in citoredukcijo. Popolna primarna kirurška citoredukcija izboljšuje celokupno preživetje bolnic.

#### *Postavitev diagnoze*

Kirurška postavitev diagnoze je praviloma metoda izbora predvsem posebej v začetni fazi bolezni, ko lahko različne tumorje jajčnikov (tudi gastrointestinalne tumorje, tako primarne kot metastatske) zamenjamo z zgodnjim rakom jajčnikov ali jajcevodov. Transvaginalna ali transabdominalna punkcija tumorskih mas ni priporočljiva zaradi možnosti razvoja tumorskih celic v trebušno votlino.

#### *Ocena napredovanja bolezni (zamejitvena operacija ali t. i. staging operacija)*

Ocena je pomembna pri zgodnji obliki bolezni, saj usmerja nadaljnje zdravljenje in prognozo. Na podlagi celovite ocene napredovanja bolezni najdemo višji stadij bolezni pri tretjini bolnic z zgodnjim rakom jajčnikov ali jajcevodov (1-4).

#### *Ključni elementi intraoperativne ocene napredovanja bolezni so:*

- mediana laparotomija ali laparoskopija;
- inspekcija in palpacija tkiv in organov v mali medenici in celotnem trebuhu;
- inspekcija in palpacija parakoličnih lož in diafragme;
- aspiracija proste tekočine ali izpirka za citološke analize;
- odvzemi biopsij iz peritoneja Douglasovega prostora, peritoneja gube med mehurjem in maternico, peritoneja stranskih sten medenice, parakoličnih lož, obeh hemidiafragm ter z vseh najdenih sumljivih mest;
- pri odstranitvi tumorja je potrebno odstraniti tudi velik del infundibulo- pelvičnega ligamenta;
- pelvična in paraaortna limfadenektomija in omentektomija.

#### *Citoredukcija*

Standardno kirurško zdravljenje je popolna odstranitev tumorja in zasevkov ne glede na lokacijo, torej t. i. popolna kirurška citoredukcija. Z njo pri napredovali obliki raka omogočamo odstranitev tumorskih mas, zmanjšanje ascitesa, odstranitev zasevkov in slabo prekrvljenih tkiv, ki lahko povzročajo odpornost bolezni na zdravljenje s kemoterapijo. S tem se spremeni mikrookolje tumorja, kar vpliva na večji učinek zdravljenja s kemoterapijo (3,5). Med prvimi, ki so uvedli princip maksimalne odstranitve tumorja, je bil Munnell s sodelavci (6) leta 1968, Griffiths (7) pa je med prvimi dokazal pomembno izboljšanje preživetja pri ostanku bolezni

manjšem od 1,5 cm. Citoredukcija je optimalna, kadar ostanek bolezni ne presega 1 cm (1,3), v zadnjem času pa kirurško zdravljenje teži k popolni citoredukciji (brez makroskopsko vidnih ostankov rakavega tkiva), kar daje najboljše rezultate preživetja (8,9).

Prognostično najpomembnejši dejavnik, ki vpliva na preživetje, je radikalnost kirurškega zdravljenja, vendar samo takrat, ko ostanek po operaciji ni večji od dveh centimetrov. Če ostanka ne moremo zmanjšati pod to mejo, nadaljnji kirurški naporji, predvsem tisti, ki povečujejo perioperativno obolevnost, niso smiselni (10). Delež bolnic, pri katerih lahko dosežemo popolno citoredukcijo se giblje med 25% in 85%. Tako širok razpon pogojujejo defnicija popolne citoredukcije, usposobljenost kirurške ekipe, kondicija bolnice in ne nazadnje biologija bolezni. Zato je eden od pogojev kirurškega zdravljenja raka jajčnikov, jajcevodov in primarnega peritonealnega seroznega raka ta, da se poseg opravi v ustreznem terciarnem centru (8,9).

#### *Zgodnji rak jajčnikov, jajcevodov in primarnega peritonealnega seroznega raka*

Pri približno 30 % bolnic bo bolezen odkrita v zgodnjem stadiju (FIGO stadij I–II) in bo omejena na jajčnik, jajcevod ali malo medenico. Primarni pristop k zdravljenju zgodnjega raka jajčnikov, jajcevodov in primarnega peritonealnega seroznega raka je kirurški. Temelj kirurškega zdravljenja je mediana laparotomija, odstranitev tumorja in vseh vidnih zasevkov iz male medenice, maternice in preostalih priveskov ter celovita ocena napredovanja bolezni. V primeru mucinoznega tipa odstranimo tudi slepič. Na podlagi celovite ocene napredovanja bolezni, predvsem na osnovi medenične in paraaortne limfadenektomije, bo vsaj pri 20–25 % teh bolnic stadij bolezni višji.

#### *Kirurški postopki pri ohranjanju rodnosti*

Okrog 8 % bolnic zboli pred 35. letom starosti in pred zaključeno rodnostjo (6). Kirurški postopki pri ohranjanju rodnosti obsegajo enostransko adnektomijo pri stadijih IA–IC, odstranitev makroskopske bolezni iz medenice pri stadiju IIA ter celovito oceno napredovanja bolezni. Kadar histološki izvid predhodne operacije (npr. tubektomije, adnektomije ali enukleacije ovarijske ciste) kaže na zgodnjo obliko raka, lahko zamejitveno operacijo opravimo laparoskopsko, ne da bi s tem ogrozili radikalnost samega posega.

#### *Napredovali rak jajčnikov, jajcevodov in primarnega peritonealnega seroznega raka*

Kirurško zdravljenje pri napredovalem raku sledi principu popolne primarne citoredukcije. V medenici odstranimo maternico z adneksi ekstrapitonealno ter visoko podvezemo infundibulo-pelvične ligamente in prizadet peritonej male medenice; po potrebi reseciramo tudi prizadeti del rektosigme. Sistemska limfadenektomija (staging) načeloma ni smiselna, odstranjujemo pa pakete povečanih bezgavk, kot del citoreduktivnega zdravljenja. V sklopu standardnega operativnega zdravljenja napravimo tudi omentektomijo in glede na vrsto tumorja odstranimo slepič. Organe v mali medenici, vključno z delom rektosigme, lahko odstranimo tudi *en bloc* skupaj s pripadajočim peritonejem (radikalno operativno zdravljenje). Napredovala bolezen pogosto zahteva kirurške postopke v zgornjem delu trebuha: radikalno infrakolično omentektomijo, peritonektomijo diafragme,

resekcijo črevesja, lahko tudi resekcijo jeter, holecistektomijo in odstranitev vranice. Poročajo, da lahko s tako radikalnimi kirurškimi postopki dosežemo resekcijo brez makroskopskega ostanka bolezni pri približno 85% bolnic z napredovalim rakom (8,9). Zaradi visoke perioperativne obolevnosti, ki jo predstavlja primarna citoreduktivna kirurgija, se lahko pri izbranih bolnicah odločimo za neoadjuvantno kemoterapijo in intervalno citoreduktivno kirurgijo. Kriteriji za izbor bolnic primernih za intervalno citoredukcijo še niso povsem definirani; med glavne kandidatke uvrščamo bolnice s spremljajočimi boleznimi, ki so neprimerne za obsežnejše kirurške posege, ter tiste, pri katerih na podlagi slikovnih preiskav ali laparoskopске ocene doseganje optimalne ali popolne citoredukcije ni možno (11).

### **Kirurško zdravljenje ponovitve bolezni raka jajčnikov, jajcevodov in primarnega peritonealnega seroznega raka**

Pri približno 85 % bolnic z napredovalo obliko raka se bo bolezen ponovila, in sicer najpogosteje v trebušni votlini. Zdravljenje je usmerjeno v odstranitev ali zmanjšanje simptomov ponovitve bolezni. Zdravljenje ponovitve raka jajčnikov, jajcevodov in primarnega peritonealnega seroznega raka v glavnem temelji na sistemskem zdravljenju. V določenih primerih pa je pri teh bolnicah smiselno tudi kirurško zdravljenje. Kriteriji za primarni kirurški poseg in poseg ob ponovitvi bolezni so enaki: doseči optimalno citoredukcijo brez makroskopskega ostanka tumorjev po kirurškem posegu oz. ostanek manjši od enega centimetra. Operativni poseg pri ponovitvi bolezni je tehnično izvedljiv pri 25%–80% bolnic. Izraz sekundarna citoredukcija je star več kot 30 let in pomeni kirurški poseg s ciljem zmanjšanja tumorske mase, ki se ponovno pojavi po določenem času po končanem primarnem zdravljenju (prosti interval brez bolezni, angl. *DFI* ali *disease free interval*). Največjo korist od sekundarne citoredukcije imajo bolnice s pozno ponovitvijo bolezni in operabilnim tumorjem. V študiji, ki je zajela eno največjih serij bolnic s sekundarno citoredukcijo, so pri popolni sekundarni odstranitvi tumorja ugotovili podaljšanje preživetja. Najpomembnejši dejavniki za uspešno sekundarno citoredukcijo so bili stanje zmogljivosti bolnice, ostanek tumorja po prvi operaciji, stadij bolezni in odsotnost ascitesa.

Kriteriji za operativni poseg pri ponovitvi bolezni, postavljeni na konferenci leta 1998 (12), so:

- prosti interval brez bolezni več kot 12 mesecev (kar pomeni, da gre za bolezen občutljivo na preparate platine);
- ocena izvedljivosti operativnega posega brez makroskopskega ostanka na osnovi predoperativnih preiskav;
- dober splošni status bolnice (*WHO 0 in 1*) in
- mlajše bolnice.

Te kriterije je potrdila tudi študija DESKTOP OVAR iz leta 2006. Iz rezultatov je razvidno, da je sekundarna citoredukcija uspešna le pri bolnicah, katerim so lahko odstranili ponovitev bolezni brez makroskopskega ostanka. Če je bil po operaciji viden ostanek bolezni, izboljšanja preživetja ni bilo (13). Pri načrtovanju operativnega zdravljenja pri ponovitvi bolezni sta obvezni preiskavi CT trebuha in PET-CT. Slednji nam da podatke o številu večjih solitarnih lezij, drobne karcinoze pa ne pokaže. Bolnice s ponovitvijo bolezni največkrat operiramo v slepem koncu nožnice, največkrat z istočasno resekcijo rektosigme. Po podatkih iz literature se pri bolnicah s kirurško odstranjeno solitarno lezijo srednje preživetje poveča za več

kot 50 % (40 mesecev) v primerjavi z bolnicami z multiplimi lezijami (19 mesecev) (14). Po opravljenem operativnem posegu vedno sledi sistemsko zdravljenje, ki vsebuje preparate platine, zato je pomemben čas brez bolezni po končanem primarnem zdravljenju.

### **Sistemsko zdravljenje raka jajčnikov, jajcevodov in primarnega peritonealnega seroznega raka**

Epitelijski rak jajčnikov, rak jajcevodov in primarni peritonealni serozni rak imajo enak kliničen potek in enako sistemsko zdravljenje, zato so vsi obravnavani enako. Sistemsko zdravljenje uporabljamo v sklopu primarnega zdravljenja ali pri zdravljenju ponovitve bolezni.

### **Primarno sistemsko zdravljenje raka jajčnikov, jajcevodov in primarnega peritonealnega seroznega raka**

- Pooperativna (adjuvantna) kemoterapija po zaključenem kirurškem zdravljenju;
- Predoperativna (neoadjuvantna) kemoterapija, kateri sledi kirurško zdravljenje;
- Paliativna kemoterapija z namenom zmanjšanja simptomov bolezni.

#### *Pooperativno (adjuvantno) sistemsko zdravljenje*

Priporoča se pri večini bolnic z epitelijskim rakom jajčnikov (izjema je le karcinom G1, FIGO IA ali IB). Raziskave so pokazale, da največji odstotek kliničnih in patoloških kompletnih odgovorov na zdravljenje dosežemo s kemoterapijo, ki vključuje preparate platine in paklitaksela (15). Običajno bolnice prejmejo 6–8 ciklov kombinacije paklitaksela in karboplatina. Če je aplikacija paklitaksela kontraindicirana, uporabljamo kombinacijo pegiliranega liposomalnega doksorubicina (PLD) in karboplatina (16). Pri bolnicah z napredovalo boleznijo (stadiji IIIB, IIIC, IV) poleg kemoterapije uporabljamo tarčno zdravilo (inhibitor VEGF (angl. *vascular endothelial growth factor*)) bevacizumab. Dodatek bevacizumaba k standardni kemoterapiji s paklitakselom in karboplatinom pri bolnicah v prvem zdravljenju raka jajčnikov podaljša preživetje brez ponovitve bolezni za 2–4 mesece (17,18).

#### *Predoperativna (neoadjuvantna) kemoterapija*

Če radikalna odstranitev tumorja po mnenju kirurga ni možna oz. bolnice niso sposobne za kirurško zdravljenje, prihaja v poštev zdravljenje z neoadjuvantno kemoterapijo. Vloga in pomen zdravljenja z neoadjuvantno kemoterapijo za zdaj še nista povsem dorečena. Pred kratkim sta bili objavljeni dve raziskavi (19,20), ki sta pokazali, da zdravljenje z neoadjuvantno kemoterapijo v primerjavi s primarno operacijo ni bilo inferiorno. Z neoadjuvantno kemoterapijo je bil dosežen večji delež bolnic, pri katerih je bila dosežena maksimalna citoredukcija, manj je bilo tudi pooperativnih zapletov. Tu uporabljamo enake citostatske sheme kot pri adjuvantnem zdravljenju. Po 3–6 ciklusih neoadjuvantne kemoterapije sledi intervalna operacija z namenom maksimalne citoredukcije (po možnosti brez makroskopskega ostanka bolezni), kateri nato sledi še pooperativno sistemsko zdravljenje.

#### *Paliativna kemoterapija*

Uporablja se z namenom lajšanja simptomov bolezni pri bolnicah, ki niso kandidatke za kirurško zdravljenje.

*Intraperitonealna kemoterapija ali HIPEC (ang. heated intraperitoneal chemotherapy)*

Gre za novejšo metodo, s katero regionalno hipertermično zdravimo s citostatiki. V primarnem sistemskega zdravljenju se uporablja le izjemoma.

### **Sistemsko zdravljenje ponovitve bolezni raka jajčnikov, jajcevodov in primarnega peritonealnega seroznega raka**

Sistemsko zdravljenje predstavlja temeljno zdravljenje makroskopsko vidne ponovitve bolezni (z UZ/CT, RTG ali s kliničnim pregledom). Vrsta sistemskega zdravljenja je odvisna od predhodnega sistemskega zdravljenja in časa, ki je minil od konca primarnega zdravljenja:

- ponovitev bolezni > 12 mesecev po zaključenem zdravljenju (bolezen občutljiva na platino);
- ponovitev bolezni 6–12 mesecev po zaključenem zdravljenju (bolezen delno občutljiva na platino);
- ponovitev bolezni < 6 mesecev od konca primarnega zdravljenja (bolezen odporna na platino);
- napredovanje bolezni med sistemskim zdravljenjem oz. ponovitev bolezni < 1 mesec od konca primarnega sistemskega zdravljenja (bolezen neobčutljiva na platino).

Če je bolezen občutljiva na preparate platine, se priporoča zdravljenje s karboplatinom v kombinaciji s PLD, gemcitabinom ali paklitakselom (21-25). Kadar gre za bolezen, ki je delno občutljiva na platino, uporabljamo tudi kombinacijo brez platine (PLD + trabectedin) (26,27). V primeru odpornosti na platino uporabljamo različne druge citostatike (28-30). Pri ponovitvi bolezni poleg zdravljenja s kemoterapijo uporabljamo tudi zdravilo bevacizumab, vendar samo v primeru, da ga bolnice niso prejele že v sklopu primarnega sistemskega zdravljenja (25,32).

V decembru 2014 je *Evropska agencija za zdravila* izdala dovoljenje za promet za zdravilo Lynparza (olaparib). Olaparib

je prvo registrirano zdravilo iz skupine t. i. PARP inhibitorjev. Gre za protein, ki sodeluje pri popravljanju napak v DNA (angl. *poly(ADP-ribose) polymerase*). Zdravilo je indicirano za samostojno vzdrževalno zdravljenje odraslih bolnic z germinalno ali somatsko mutacijo genov BRCA1/2, pri katerih je prišlo do ponovitve slabo diferenciranega seroznega epiteljskega raka jajčnikov, jajcevodov ali primarnega peritonealnega seroznega raka, občutljivega na platino, ki je v popolnem ali delnem odzivu na kemoterapijo na osnovi platine (32). Zdravljenje z zdravilom Lynparza™ je bilo odobreno s strani *Zavoda za Zdravstveno Zavarovanje Slovenije (ZZZS)* z dne 5.2.2016.

### *Intraperitonealna kemoterapija*

Zaradi toksičnosti se izvaja le izjemoma, in sicer pri bolnicah, ki imajo le rak peritoneja z ascitesom brez večjih tumorskih mas. Uporabljamo cisplatin.

### *HIPEC (ang. heated intraperitoneal chemotherapy)*

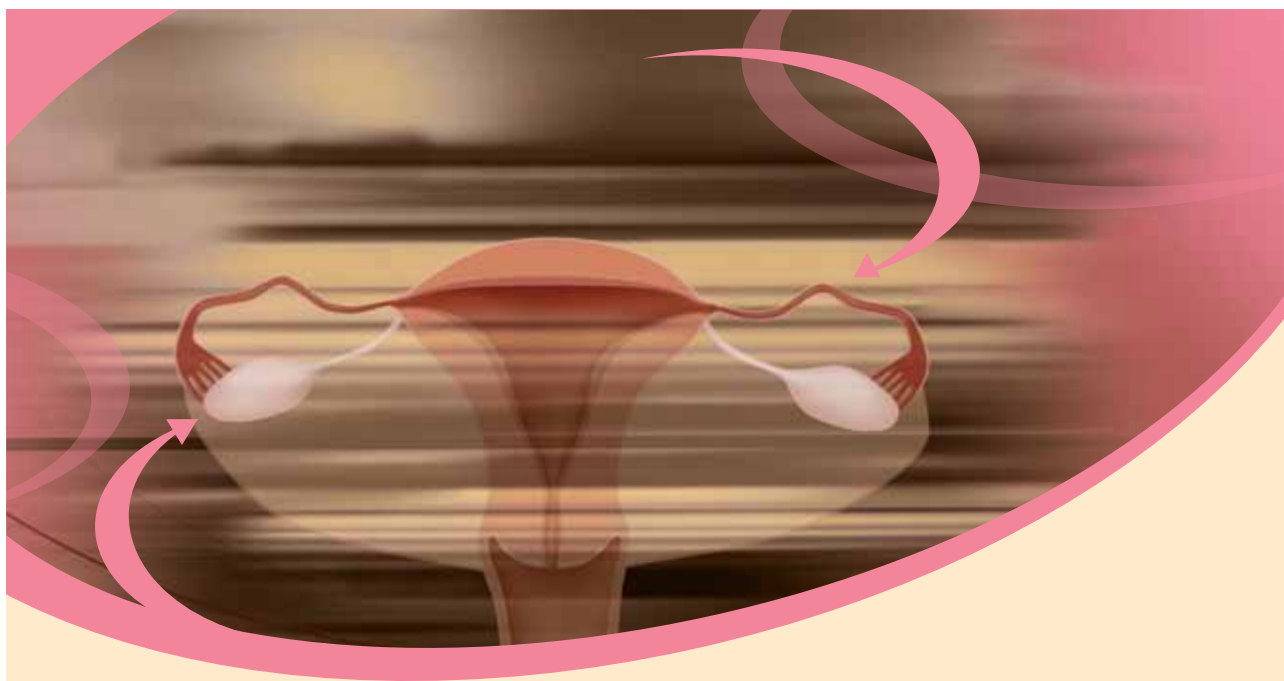
HIPEC se počasi uveljavlja, če kirurg presodi, da gre pri bolnicah za kirurško makroskopsko odstranljivo ponovitev raka jajčnikov, ki je občutljiv na platino. Indikacija za HIPEC se sprejme na ginekološko-onkološkem konziliju.

### **Zaključki**

Upamo, da bodo novo izdane Smernice za obravnavo bolnic z rakom jajčnikov, jajcevodov in s primarnim peritonealnim seroznim rakom v pomoč pri obravnavi teh bolnic v prvi vrsti ginekologom, pa tudi vsem ostalim, ki se ukvarjajo z diagnostiko in zdravljenjem raka jajčnikov, jajcevodov in primarnega peritonealnega seroznega raka. Seveda pa z golj natisnjene smernice brez dobrega sodelovanja zdravnikov različnih specialnosti ne le znotraj ene ustanove, ampak znotraj celotne Slovenije, ne pomenijo dovolj. Končno ključno vlogo odigrajo med seboj povezani vsi člani v verigi, ki morajo stremeti k enemu skupnemu cilju – ponuditi našim bolnicam najboljšo možno obravnavo in zdravljenje.

### **Avtorji:**

Asist. mag. **Helena Barbara Zobec Logar**, dr. med., specialistka radioterapije in onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana  
Doc. dr. **Spela Smrko**, dr. med., specialistka ginekologije in porodništva, UKC Ljubljana, Ginekološka klinika  
Asist. **Sebastjan Merlo**, dr. med., specialist ginekologije in porodništva, Onkološki inštitut Ljubljana  
**Sonja Bebar**, dr. med., specialistka ginekologije in porodništva, Onkološki inštitut Ljubljana  
Doc. dr. **Borut Kobal**, dr. med., specialist ginekologije in porodništva, UKC Ljubljana, Ginekološka klinika  
Asist. dr. **Erik Škof**, dr. med., specialist interne medicine, Onkološki inštitut Ljubljana  
Prim. **Olga Cerar**, dr. med., specialistka interne medicine, Onkološki inštitut Ljubljana  
Prim. **Branko Cvjetičanin**, dr. med., specialist ginekologije in porodništva, UKC Ljubljana, Ginekološka klinika  
**Aleš Vakselj**, dr. med., specialist ginekologije in porodništva, Onkološki inštitut Ljubljana  
**Manja Šešek**, dr. med., specialistka radioterapije in onkologije Onkološki inštitut Ljubljana  
Asist. mag. **Janka Čarman**, dr. med., specialistka radioterapije in onkologije Onkološki inštitut Ljubljana  
**Astrid Djurišič**, dr. med., specialistka ginekologije in porodništva, Onkološki inštitut Ljubljana  
Dr. **Barbara Gazič**, dr. med., specialistka patologije, Onkološki inštitut Ljubljana  
**Andreja Gornjec**, dr. med., specialistka ginekologije in porodništva, Onkološki inštitut Ljubljana  
**Katja Jakopič**, dr. med., specialistka ginekologije in porodništva, UKC Ljubljana, Ginekološka klinika  
Doc. dr. **Mateja Krajc**, dr. med., specialistka javnega zdravja (genetski epidemiolog), Onkološki inštitut Ljubljana  
Asist. dr. **Maja Mušič**, dr. med., specialistka radiologije, Onkološki inštitut Ljubljana  
Prof. dr. **Vesna Zadnik**, dr. med., specialistka javnega zdravja, Onkološki inštitut Ljubljana  
Doc. Dr. **Matija Barbič**, dr. med., specialist ginekologije in porodništva, UKC Ljubljana, Ginekološka klinika  
Prof. dr. **Iztok Takač**, dr. med., svetnik, specialist ginekologije in porodništva, UKC Maribor, Klinika za ginekologijo in perinatologijo  
Doc. dr. **Maja Pakiž**, dr. med., specialistka ginekologije in porodništva, UKC Maribor, Klinika za ginekologijo in perinatologijo



## Smernice za obravnavo bolnic z rakom jajčnikov, jajcevodov in s primarnim peritonealnim seroznim rakom

Ljubljana 2015

### Viri

1. Hoskins WJ, McGuire WP, Brady MF, Homesley HD, Creasman WT, Berman M, et al. The effect of diameter of largest residual disease on survival after primary cytoreductive surgery in patients with suboptimal residual epithelial ovarian carcinoma. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 1994; 170(4):974-9. discussion 9-80.
2. Inciura A, Simavicius A, Juozaityte E, Kurtinaitis J, Nadisauskiene R, Svedas E, et al. Comparison of adjuvant and neoadjuvant chemotherapy in the management of advanced ovarian cancer: a retrospective study of 574 patients. *BMC Cancer*. 2006; 6:153.
3. Brislw 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(5): 1248-59.
4. Young RC, Decker DG, Wharton JT, Piver MS, Sindelar WF, Edwards BK, et al. Staging laparotomy in early ovarian cancer. *Jama*. 1983; 250(22):3072-6.
5. Le T, Faight W, Hopkins L, Fung Kee Fung M. Primary chemotherapy and adjuvant tumor debulking in the management of advanced-stage epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2005; 15(5):770-5.
6. Munnell EW. The changing prognosis and treatment in cancer of the ovary. A report of 235 patients with primary ovarian carcinoma 1952-1961. *Am J Obstet Gynecol*. 1968 Mar 15;100(6):790-805.
7. Griffiths CT. Surgical resection of tumor bulk in the primary treatment of ovarian carcinoma. *National Cancer Institute monograph*. 1975; 42:101-4.
8. du Bois A, Reuss A, Pujade-Lauraine E, Harter P, Ray-Coquard I, Pfisterer J. Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials: by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO). *Cancer*. 2009;115(6):1234-44.
9. Eisenhauer EL, Abu-Rustum NR, Sonoda Y, Aghajanian C, Barakat RR, Chi DS. The effect of maximal surgical cytoreduction on sensitivity to platinum-taxane chemotherapy and subsequent survival in patients with advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2008; 108(2):276-81.
10. 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* 95(Suppl 1):S161-S192, 2006.
11. de Jong D, Eijkemans MJ, Lie Fong S, Gerstein CG, Kooi GS, Baalbergen A, et al. Preoperative predictors for residual tumor after surgery in patients with ovarian carcinoma. *Oncology*. 2007;72(5-6):293-301. [PubMed: 18198490]

12. Berek JS, Bertelsen K, du Bois A, Brady MF, Carmichael J, Eisenhauer EA, et al. Advanced epithelial ovarian cancer: 1998 consensus statements. *Ann Oncol.* 1999;10 Suppl 1:87-92.
13. Harter P, du Bois A, Hahmann M, Hasenburger A, Burges A, Loibl S, et al. Surgery in recurrent ovarian cancer: the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO) DESKTOP OVAR trial. *Ann Surg Oncol.* 2006;13(12):1702-10.
14. Gadducci A, Cosio S. Surveillance of patients after initial treatment of ovarian cancer. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2009;71(1):43-52.
15. Du Bois AD, Lück HJ, Meier W, et al. A randomized clinical trial of cisplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel as first-line treatment of ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2003;95(17):1320-29.
16. Lawrie TA, Rabbie R, Thoma C, et al. Pegylated liposomal doxorubicin for first-line treatment of epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;10:CD010482.
17. Burger RA, Brady MF, Bookman MA, et al. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2011;365(26):2473-83.
18. Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, et al. A Phase 3 Trial of Bevacizumab in Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2011;365(26):2484-96.
19. Vergote I, TropéCG, Amant F, et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2010;363(10):943.
20. Kehoe S, et al. Chemotherapy or Upfront Surgery for Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer: Results from the MRC CHORUS trial. *J Clin Oncol.* 2013;31(Suppl): Abstract 5500.
21. Parmar MK, Ledermann JA, Colombo N, et al. Paclitaxel plus platinum-based chemotherapy versus conventional platinum-based chemotherapy in women with relapsed ovarian cancer: the ICON4/AGO-OVAR-2.2 trial. *Lancet.* 2003;361(9375):2099.
22. 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 the EORTC GCG. *J Clin Oncol.* 2006 Oct 10;24(29):4699-707. Epub 2006 Sep 11.
23. Pujade-Lauraine E, Wagner U, Aavall-Lundqvist E, et al. Pegylated liposomal Doxorubicin and Carboplatin compared with Paclitaxel and Carboplatin for patients with platinum-sensitive ovarian cancer in late relapse. *J Clin Oncol.* 2010 Jul 10;28(20):3323-9.
24. Wagner U, Marth C, Largillier R, et al. Final overall survival results of phase III GCIG CALYPSO trial of pegylated liposomal doxorubicin and carboplatin vs paclitaxel and carboplatin in platinum-sensitive ovarian cancer patients. *Br J Cancer.* 2012 Aug;107(4):588-91. Epub 2012 Jul 26.
25. Aghajanian C, Blank SV, Goff BA, et al. OCEANS: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. *J Clin Oncol.* 2012 Jun 10;30(17):2039-45. doi: 10.1200/JCO.2012.42.0505. Epub 2012 Apr 23.
26. Monk BJ, Herzog TJ, Kaye SB, et al. Trabectedin plus pegylated liposomal Doxorubicin in recurrent ovarian cancer. *J Clin Oncol.* 2010 Jul 1;28(19):3107-14.
27. Poveda A, Vergote I, Tjulandin S, et al. Trabectedin plus pegylated liposomal doxorubicin in relapsed ovarian cancer: outcomes in the partially platinum-sensitive (platinum-free interval 6-12 months) subpopulation of OVA-301 phase III randomized trial. *Ann Oncol.* 2011 Jan;22(1):39-48.
28. Gynecologic Oncology Group, Markman M, Blessing J, et al. Phase II trial of weekly paclitaxel (80 mg/m<sup>2</sup>) in platinum and paclitaxel-resistant ovarian and primary peritoneal cancers: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol.* 2006 Jun;101(3):436-40.
29. Gordon AN, Tonda M, Sun S, et al. Long-term survival advantage for women treated with pegylated liposomal doxorubicin compared with topotecan in a phase 3 randomized study of recurrent and refractory epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2004 Oct;95(1):1-8.
30. Mutch DG, Orlando M, Goss T, et al. Randomized phase III trial of gemcitabine compared with pegylated liposomal doxorubicin in patients with platinum-resistant ovarian cancer. *J Clin Oncol.* 2007 Jul 1;25(19):2811-8.
31. Pujade-Lauraine E, Hilpert F, Weber B, et al. AURELIA: A randomized phase III trial evaluating bevacizumab (BEV) plus chemotherapy (CT) for platinum (PT)-resistant recurrent ovarian cancer (OC). *J Clin Oncol* 30, 2012 (suppl; abstr LBA5002).
32. Ledermann J, Harter P, Gourley C, et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2014;15: 852- 61.