

Šola o ginekološkem raku

Rak jajčnikov



ZBORNIK PREDAVANJ

Ljubljana, 13. november 2015

ORGANIZATOR:

Združenje za radioterapijo in onkologijo SZD

Sekcija internistične onkologije SZD

Združenje za onkološko ginekologijo, kolposkopijo in cervikalno patologijo SZD

Onkološki inštitut Ljubljana

Združenje za radioterapijo in onkologijo SZD

Sekcija internistične onkologije SZD

Združenje za ginekološko onkologijo, kolposkopijo in cervikalno patologijo SZD

Onkološki inštitut Ljubljana

1. Šola o ginekološkem raku

Rak jajčnikov

Ljubljana, 13. november 2015

Zbornik

Urednice: doc. dr. Špela Smrkolj, dr. med., asist. mag. Helena Barbara Zobec Logar, dr. med. in Manja Šešek, dr. med.

Izdajatelj in založnik: Slovensko Zdravniško Društvo - Združenje za radioterapijo in onkologijo

Tisk: FOTA-COP d.o.o., fotokopiranje, grafika

Število izvodov: 150

Oblikovanje: doc. dr. Matej B. Kobav, univ. dipl. inž. el.

Oblikovanje naslovnice: Tina Plestenjak Okorn, b.e.e. studio

Vodja tečaja: asist. mag. Helena Barbara Zobec Logar, dr. med.

Organizacijski odbor: asist. mag. Helena Barbara Zobec Logar, dr. med., Manja Šešek, dr. med.

Strokovni odbor: Sonja Bebar, dr. med., prim. Olga Cerar, dr. med., prim. Branko Cvjetičanin, dr. med., asist. mag. Janka Čarman, dr. med., Astrid Djurišič, dr. med., Dr. Barbara Gazić, dr. med., Andreja Gornjec, dr. med., Katja Jakopič, dr. med., doc. dr. Borut Kobal, dr. med., doc. dr. Mateja Krajc, dr. med., asist. Sebastjan Merlo, dr. med., asist. dr. Maja Mušič, dr. med., doc. dr. Špela Smrkolj, dr. med., Manja Šešek, dr. med., asist. dr. Erik Škof, dr. med., Aleš Vakselj, dr. med., prof. dr. Vesna Zadnik, dr. med., asist. mag. Helena Barbara Zobec Logar, dr. med.

Članom strokovnega odbora se zahvaljujemo za recenzije prispevkov.

CIP - Kataložni zapis o publikaciji Narodna in univerzitetna knjižnica, Ljubljana

618.11-006(082)

ŠOLA o ginekološkem raku (1 ; 2015 ; Ljubljana)

Rak jajčnikov : zbornik / 1. šola o ginekološkem raku, Ljubljana, 13. november 2015 ; [urednice Špela Smrkolj, Helena Barbara Zobec Logar, Manja Šešek]. - Ljubljana : Slovensko zdravniško društvo, Sekcija za radioterapijo in onkologijo, 2015

ISBN 978-961-6956-28-4

1. Gl. stv. nasl. 2. Smrkolj, Špela, 1971-281791488

Vsebina

P-1	Sonja Bebar , Onkološki inštitut Ljubljana: <i>Obravnava bolnic z rakom jajčnikov</i>	1
P-2	Vesna Zadnik , Onkološki inštitut Ljubljana: <i>Epidemiologija raka jajčnika</i>	6
P-3	Katja Jakopič, Špela Smrko lj, Univerzitetni klinični center Ljubljana: <i>Odkrivanje raka jajčnikov z vaginalnim ultrazvokom</i>	10
P-4	Žiga Jan , Onkološki inštitut Ljubljana <i>Novejši ultrazvočni napovedni modeli za rak jajčnikov</i>	20
P-5	Andreja Gornjec , Onkološki inštitut Ljubljana: <i>Postavitev diagnoze raka jajčnikov, jajcevodov in primarnega peritonealnega seroznega raka v Sloveniji – tumorski markerji</i>	24
P-6	Maja Mušič , Onkološki inštitut Ljubljana: <i>Radiološka diagnostika tumorjev jajčnika</i>	31
P-7	Barbara Gazić , Onkološki inštitut Ljubljana: <i>Histološka klasifikacija raka jajčnika</i>	34
P-8	Borut Kobal, Branko Cvjetičanin , Univerzitetni klinični center Ljubljana: <i>Kirurško zdravljenje epitelnega raka jajčnikov (ERJ), ocena resektabilnosti</i>	47
P-9	Erik Škof , Onkološki inštitut Ljubljana: <i>Primarno sistemsko zdravljenje raka jajčnikov</i>	54
P-10	Aleš Vakselj, Sebastjan Merlo , Onkološki inštitut Ljubljana: <i>Kirurško zdravljenje ponovitve raka jajčnikov, jajcevodov ali peritonealnega karcinoma</i>	58
P-11	Olga Cerar , Onkološki inštitut Ljubljana: <i>Sistemsko zdravljenje ponovitve raka jajčnikov</i>	61
P-12	Helena Barbara Zobec Logar , Onkološki inštitut Ljubljana: <i>Obsevanje pri raku jajčnikov</i>	68
P-13	Mateja Krajc, Astrid Djurišić , Onkološki inštitut Ljubljana: <i>Dedni rak jajčnikov in onkološko genetsko svetovanje in testiranje na Onkološkem inštitutu Ljubljana</i>	73

Sodelujoči

Sonja Bebar, dr. med., specialistka ginekologije in porodništva,
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

Asist. mag. Janka Čarman, dr. med., specialistka onkologije z radioterapijo,
Onkološki inštitut Ljubljana

Astrid Djurišič, dr. med., specialistka ginekologije in porodništva,
Onkološki inštitut Ljubljana

Dr. Barbara Gazić, 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

Mag. Žiga Jan, dr. med., specialist ginekologije in porodništva,
Onkološki inštitut Ljubljana

Doc. dr. Borut Kobal, dr. med., specialist ginekologije in porodništva,
UKC Ljubljana, Ginekološka klinika

Doc. dr. Mateja Krajc, dr. med., specialistka javnega zdravja (genetski epidemiolog),
Onkološki inštitut Ljubljana

Asist. Sebastjan Merlo, dr. med., specialist ginekologije in porodništva,
Onkološki inštitut Ljubljana

Asist. dr. Maja Mušič, dr. med., specialistka radiologije,
Onkološki inštitut Ljubljana

Doc. dr. Špela Smrkolj, dr. med., specialistka ginekologije in porodništva,
UKC Ljubljana, Ginekološka klinika

Manja Šešek, dr. med., specialistka onkologije z radioterapijo
Onkološki inštitut Ljubljana

Asist. dr. Erik Škof, dr. med., specialist interne medicine,
Onkološki inštitut Ljubljana

Aleš Vakselj, dr. med., specialist ginekologije in porodništva,
Onkološki inštitut Ljubljana

Prof. dr. Vesna Zadnik, dr. med., specialistka javnega zdravja,
Onkološki inštitut Ljubljana

Asist. mag. Helena Barbara Zobec Logar, dr. med., specialistka onkologije z radioterapijo,
Onkološki inštitut Ljubljana

Spremna beseda

V Sloveniji vsako leto postavimo diagnozo enega izmed ginekoloških rakov pri skoraj 700 bolnicah. Zdravljenje teh bolnic zahteva usklajeno delovanje zdravnikov različnih strok. V želji po izboljšanju kakovosti obravnave naših bolnic, se je pred časom porodila ideja o organizaciji *Šole o ginekološkem raku*, kjer bi predstavili sodobne smernice v diagnostiki in zdravljenju bolezni ter skupaj oblikovali najbolj primerno pot obravnave bolnic.

Za prvo šolo smo izbrali rak jajčnikov, bolezen kjer so prvi znaki neznačilni in je prav zato velikokrat odkrita šele v napredovalnem stadiju. Teme zajemajo zgodnjo diagnostiko, ki jo večinoma izvajajo ginekologi na primarnem nivoju in predloge, kdaj je potrebno bolnice napotiti v specializirano ustanovo. Obravnavani so tako načini primarnega zdravljenja, kakor tudi sledenje in zdravljenje ponovitve bolezni. Pred vsako odločitvijo glede zdravljenja pa je nujno potrebno soglasje bolnice ter upoštevanje njenih individualnih značilnosti.

V sklopu letošnje šole bodo izšle tudi prve slovenske smernice o zdravljenju raka jajčnikov. V letu 2002 so bila izdana priporočila z naslovom »Ginekološki malignomi, Doktrina zdravljenja ginekoloških malignomov na Onkološkem inštitutu in Univerzitetni ginekološki kliniki« in so zajemala vse ginekološke rake. To delo pa ločeno obravnava rak jajčnika in predstavlja posodobitev in nadgradnjo dosedanjih priporočil.

Želimo si, da bo *Šola o ginekološkem raku* dobro sprejeta med kolegi, da bomo z dobrim sodelovanjem dosegli boljše rezultate zdravljenja naših bolnic. To nam bo dalo spodbudo za organizacijo novih srečanj v prihodnje.

Manja Šešek, dr. med.

Sonja Bebar

Obravnavna bolnic z rakom jajčnikov

V Sloveniji zbolijo za rakom jajčnikov približno 160 bolnic letno, to število ostaja približno enako že vrsto let. Preživetje je kljub sodobnim načinom zdravljenja slabo zaradi nespecifičnih kliničnih znakov, kar ne omogoča prepoznavanja bolezni v zgodnjih stadijih, približno tri četrtine bolnic odkrijemo v stadiju III in IV. Dodatna težava je, da ne obstajajo učinkoviti programi presejanja za zgodnje odkrivanje raka jajčnikov.

Rak jajčnikov je pogubna bolezen. Nastanek in patogeneza te bolezni po desetletjih raziskav še ni natančno pojasnjena. Jasno pa je, da epitelijski rak jajčnikov ni ena bolezen, gre za skupino tumorjev, ki jih razvrstimo glede na njihove različne morfološke in molekularno genetske značilnosti.

Pred kratkim je bilo objavljeno poročilo EUROCORE-5 študije za obdobje od 1999 do 2007. EUROCORE je največja kooperativna populacijska študija preživetja rakavih bolnikov v Evropi. Podatke zajema iz 107 registrov raka v 29 državah in vključuje približno 10 milijonov bolnikov, ki so zboleli v zgoraj navedenem obdobju.

V Sloveniji je 1-letno preživetje 72,7% (70,3-75,2) in 5-letno preživetje 37,9% (35,0-41,1), CI = 52,2, kar nas po uspešnosti zdravljenja uvršča v sredino (The EUROCORE – 5 working group, 1). Poudariti je treba, da je večina registrov nepopolnih.

Bolnice z rakom jajčnikov zdravimo s kombinacijo citoreduktivne kirurgije in kemoterapije. Obe metodi zdravljenja sta se intenzivno razvijali zadnjih 40 let.

Prvi pomemben članek, ki je opredelil dobrobit citoreduktivne kirurgije pri napredovalem epitelijskem raku jajčnikov, je objavil Griffiths leta 1975 (2). Predstavil je retrospektivno študijo 102 bolnic, ki so bile zdravljene v eni ustanovi. Poročal je o boljšem preživetju bolnic z napredovalim rakom, če so bili odstranjeni vsi tumorji večji od 1,5cm. V skupini so bile bolnice, ki so bile primarno operirane, tiste po neoadjuvantni KT in tudi z recidivno boleznijo. Kirurgijo, ki jo je predstavil, je imenoval optimalno.

Hacker s sodelavci je 1983 objavil poročilo, ki govori o boljšem preživetju bolnic, pri katerih so bili ostanki bolezni po kirurškem posegu veliki 5 mm ali manj. Bil je prvi, ki je izpostavil, da je biologija tumorja neodvisen prognostični faktor (3).

Napovedna vrednost ob sežne metastatske bolezni se ujema z Goldie-Coldman-ovo hipotezo, to je matematični model, ki predvideva, da se v vsakem tumorju zgodi določeno

število spontanih mutacij, kar vodi do nastanka rezistence na zdravila. Večji kot je tumor ob kirurškem posegu, večja je verjetnost, da so kemorezistentni kloni že prisotni (4).

Naslednja študija, ki je poudarila pomen tumorske biologije so leta 1992 objavili sodelavci kalifornijske univerze (UCLA), ki so obdelali skupino bolnic z rakom jajčnikov, kjer je bil po citoredukciji ostanek bolezni velik do 5 mm. V skupini, ki je zajela večje število bolnic, se je jasno pokazalo, da imajo bolnice z dobro diferenciranimi tumorji pomembno daljše preživetje (5).

Do podobnih zaključkov je istega leta prišel Hoskins s sodelavci (UCLA, GOG 52). Potrdili so, da je obseg metastatske bolezni pred citoredukcijo in velikost rezidualnih nodulov po posegu prognostično pomembna (6).

Eisenkop s sodelavci je 1998 leta poskušal doseči kompletno in ne optimalne citoredukcije. Pri 139 od 163 vključenih bolnic (85,3%) so bile odstranjene vse makroskopsko vidne lezije, pri 22 (13,5%) so bili ostanki bolezni manjši od 1cm, le pri dveh bolnicah kirurški poseg ni bil mogoč. Da so dosegli kompletno resekcijo, so pri 85 (52,1%) bolnicah odstranili poleg maternice z jajčniki še del rektosigmoidnega črevesa, resecirali diafragmo, odstranili vse vidne peritonealne zasevke, v nekaj primerih je bilo potrebno odstraniti še jetrne zasevke in vranico. Bolnice s kompletno citoredukcijo so imele srednje preživetje 62 mesecev, bolnice z vidnimi ostanki bolezni pa le 20 mesecev. Z multivariatno analizo so pokazali, da je pričakovati slabše preživetje pri bolnicah, ki so starejše od 61 let, imajo več kot 1000ml ascitesa, ostanek bolezni po kirurgiji večji od 10 mm in mucinozni ali svetlocelični karcinom (7).

Pomen kompletne citoredukcije je v članku leta 2009 potrdil Du Bois, ki je v retrospektivno raziskavo vključil 3126 bolnic z rakom jajčnikov FIGO stadij IIB – IV (Du Bois, 8). Približno tretjina jih je ustrezala kriterijem za kompletno citoredukcijo (1046 bolnic), tretjina za optimalno citoredukcijo z ostanki bolezni velikimi do 10 mm (975 bolnic). Preostale bolnice so po kirurgiji z ostanki bolezni večjimi od 10 mm uvrstili v skupino z suboptimalnim posegom. Multivariatna analiza je pokazala večje celokupno preživetje (OS) in podaljšan čas do ponovitve bolezni (PFS) v skupini s kompletno citoredukcijo. Neodvisni prognostični delavniki, ki so vplivali na celokupno preživetje so bili starost, stanje zmogljivosti, gradus tumorja, FIGO stadij in histološki tip tumorja (mucinozni tip).

Ne nazadnje je potrebno omeniti, da je rezultat zdravljenja odvisen od izkušenosti kirurga. Njegovo znanje in vedenje kako pristopiti k ultra radikalnim posegom korelira z stopnjo njegove uspešnosti, pomemben je multidisciplinarni pristop. Bolnice, ki so napotene v specializirane ustanove, v katerih se redno izvaja debulking kirurgija imajo dokazano boljše preživetje (9).

Prvi, ki je opisal odstranitev tumorja jajčnika je bil Meigs leta 1934. V naslednjih nekaj desetletjih se kirurška tehnika ni dosti spremenila, razlog za to je bilo pomanjkanje

učinkovitih citostatikov, s katerimi bi nadaljevali zdravljenje po kirurškem posegu. Ko so se ti pojavili, so se pričele razvijati agresivnejše kirurške tehnike.

Do leta 1970 so za zdravljenje raka jajčnikov uporabljali alkilirajoče agense, kot so melfalan, klorambucil in ciklofosfamid. Bolnice so tudi operirali in obsevali, a je bilo 5-letno preživetje pri napredovali bolezni skromno in ni presehalo 7%.

Cisplatin se je kot prvi učinkovit citostatik za zdravljenje raka jajčnikov v monoterapiji ali v kombinaciji z drugimi citostatiki pričel uporabljati leta 1978 (10). Še večji napredek v zdravljenju je bil dosežen s pojavom karboplatina leta 1989. Ta se je najprej predpisoval kot kemoterapevtik drugega reda, dve leti kasneje pa že v primarnem zdravljenju, kjer je ostal vse do danes. Dokazano je namreč bilo, da je enako učinkovit kot cisplatin, ob tem pa povzroča bistveno manj stranskih učinkov (11).

Po letu 1992 se je standardnih shemah zdravljenja uveljavil paklitaksel, v kombinaciji s karboplatinom ostaja vse do danes zlati standard in prva izbira v sistemskeem zdravljenju raka jajčnikov (12).

V naslednjih letih sta bila za zdravljenje raka jajčnikov registrirana še topotekan (1996) in liposomalni doksorubicin (1999). Slednji je edinstven, saj je tu aktivna učinkovina ujeta v drobnih maščobnih mehurčkih, ki zdravilo sproščajo v samem tumorju. S tem dovedemo več citostatika v tumorsko tkivo in manj v druga tkiva v telesu, manj je stranskih učinkov (13).

Končno se je po letu 2010 pričelo v zdravljenju raka jajčnikov uporabljati še tarčno zdravilo bevacizumab, ki zaviralec angiogeneze, po standardnem zdravljenju se aplicira kot vzdrževalna terapija. Bevacizumab deluje tako, da upočasni rast krvnih žil in s tem prepreči rast tumorja (14).

V zdravljenje epitelijskega raka jajčnikov pri nas študijsko uvajamo olaparib. Spada med poli (ADP-riboza) polimerazne inhibitorje – PARP inhibitorji. Ti pri bolnicah, ki so nosilke BRCA mutacij preprečujejo popravke DNA okvar, kar vodi v celično smrt (15). Olaparib je namenjen zdravljenju recidivnega raka jajčnikov pri bolnicah, ki so rezistentne na preparate platine.

Bolnice z rakom jajčnikov danes živijo dlje in imajo boljšo kvaliteto življenja, kar je rezultat boljšega zdravljenja in razumevanja bolezni. Uspešnejše zdravljenje in boljše preživetje teh bolnic je posledica novih kirurških principov zdravljenja in odkritja novih citostatikov in tarčnih zdravil. Uspešnost zdravljenja zagotavlja kombinacija obeh metod. Poleg standardnega zdravljenja, kjer operaciji sledi kemoterapija, lahko v določenih primerih najprej uvedemo tako imenovano neoadjuvantno kemoterapijo. V pošteev prihaja pri tistih bolnicah, ki imajo obsežno bolezen, za katero že v naprej ocenimo, da bo ostanek bolezni velik, kar je prognostično neugodno. Tudi v primeru, da je že ob odkritju bolezni prisoten plevralni izliv (FIGO stadij IV), pri bolnicah s slabim stanjem zmogljivosti, s

slabim prehranskim statusom in pri tisti z številnimi pridruženimi boleznimi se odločamo za ta pristop. Neoadjuvantna kemoterapija nam tudi omogoča testiranje kemosenzitivnosti. Pri bolnicah s kemorezistentno boleznijo se tako izognemo fizični in psihološki travmi ob kirurškem posegu (16)

Ena od možnosti zdravljenja je še intraperitonealna kemoterapija, ko citostatik apliciramo v trebušno votlino po koncu operacije ali preko posebnih portov kasneje v enakomernih časovnih razmikih. Z njo dosežemo dobre rezultate zdravljenja, je pa več sopojavov in stranskih učinkov kot sicer.

Nove raziskave so razlog za optimizem. Razkritje genoma te bolezni bo omogočilo sintezo novih, učinkovitejših zdravil in vodilo tudi do preprečitve razvoja bolezni in odkrivanja bolezni v zgodnjih stadijih, kjer že danes beležimo dobre uspehe zdravljenja.

LITERATURA

1. The EURO CARE 5 working group. Eur J Cancer. 2015; 51 (15): 2191-205.
2. Griffiths CT. Surgical resection of tumor bulk in the primary treatment of ovarian cancer. Natl Cancer Inst monogr. 1975; 42: 101-4.
3. Hacker NF, Berek JS, Lafasse LD e tal. Primary cytoreductive surgery for epithelial ovarian cancer. Obstet Gynecol. 1983; 61: 413-20.
4. Goldie JH, Coldman AJ. A mathematical model for relating the drug sensitivity of tumours to their spontaneous mutation rate. Cancer Treat Rep. 1973; 63:1727-33.
5. Farias-Eisner R, Teng F, Oliveira M e tal. The influence of tumor grade, distribution and extent of carcinomatosis in minimal residual stage III epithelial ovarian cancer after optimal primary cytoreductive surgery. Gynecol Oncol. 1994; 55: 108-10.
6. Hoskins WJ, Bundy BN, Thigpen JT e tal. 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: 159-66.
7. Eisenkop SM, Friedman RL, Wang HJ. Complete cytoreductive surgery in feasible and maximizes survival in patients with advanced epithelial ovarian cancer: a prospective study. Gynecol Oncol. 1998; 69: 103-8.
8. Du Bois A, Reuss A, Pujade-Louraine E e tal. Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials. Cancer. 2009; 115: 1234-44.
9. Ang C, Chan KK, Bryant A, Naik R, Diskinson HO. Ultra-radical (extensive) surgery versus standard surgery for the primary cytoreduction of advanced epithelial ovarian cancer. Cocroane Database Syst Rev. 2011; 4:CD007697.
10. Wiltshaw E, Kroner T. Phase II study of cis-dichlorodiammineplatinum(II) (NSC-119875) in advanced adenocarcinoma of the ovary. Cancer Treat Rep. 1976; 60:55-60.

11. HE Lambert, GJ Rustin, WM Gregory, AE Nelstrop A randomized trial of five versus eight courses of cisplatin or carboplatin in advanced epithelial ovarian carcinoma. *Ann Oncol.* 1997; 8: 327–33.
12. McGuire WP, Rowinsky EK, Rosenshein NB, Grumbine FC, Ettinger DS, Armstrong DK, Donehower RC. Taxol: a unique antineoplastic agent with significant activity in advanced ovarian epithelial neoplasms. *Ann Intern Med.* 1989;111:273–9.
13. Pujade-Lauraine E, Wagner U, Aavall-Lundqvist E, GebSKI V, Heywood M, Vasey PA, Volgger B, Vergote I, Pignata S, Ferrero A, . Pegylated liposomal Doxorubicin and Carboplatin compared with Paclitaxel and Carboplatin for with platinum-sensitive ovarian cancer in late relapse. *J Clin Oncol.* 2010; 28:3323 – 9
14. Burger RA, Brady MF, Bookman MA, Fleming GF, Monk BJ, Huang H, Mannel RS, Homesley HD, Fowler J, Greer BE, Boente M, Birrer MJ, Liang SX, Gynecologic Oncology Group: Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2011; 365:2473–83.
15. Kim A, Ueda Y, Naka T, Enomoto T. Therapeutic strategies in epithelial ovarian cancer. *J Experim Clinic Cancer Res.* 2012; 31: 14-21.
16. Hecker NF. State of the art surgery in advanced epithelial ovarian cancer. *Ann Oncol.* 2013; 24: 27-31.

Vesna Zadnik

Epidemiologija raka jajčnika

UVOD

Podatke o incidenci, prevalenci in preživetju bolnikov z rakom v naši državi že šestdeset let zbira in analizira Register raka Republike Slovenije (Register) na Onkološkem inštitutu v Ljubljani. Med tem ko se breme invazivnih rakov jajčnika natančno beleži ves čas delovanja Registra, pa so bili tumorji jajčnika negotovega značaja (mejno maligni raki jajčnika) v redno registracijo vključeni leta 1991, kot samostojno lokacijo pa se jih vodi od leta 2001. Vsi v prispevku prikazani kazalniki se nanašajo na invazivni rak jajčnika kodiran v Registru s C56 po 10. reviziji Mednarodne klasifikacije bolezni; MKB10.

Epidemiološki kazalniki so pomembno izhodišče za ocenjevanje obremenjenosti države z rakom, za načrtovanje in ocenjevanje onkološke primarne in sekundarne preventivne, diagnostike, zdravljenja in rehabilitacije, za načrtovanje zmogljivosti in sredstev, ki so potrebni za obvladovanje rakavih bolezni (osebje, medicinska oprema, posteljne zmogljivosti), ter za klinične in epidemiološke raziskave. Umestitev slovenskih podatkov o bremenu raka v širši okvir omogoča redno vklapljanje registrskih podatkov v mednarodne podatkovne zbirke. Za iskanje vzporednic z Evropo smo v tem prispevku uporabili podatke zbirke EUCAN, za primerjavo na svetovni ravni pa zbirko GLOBOCAN.

BREME RAKA JAJČNIKA

Ocenjujemo, da v svetu letno za rakom jajčnika zbolijo skoraj 250.000 žensk, več kot polovica med njimi v visoko razvitih državah. S 4 % med vsemi raki je rak jajčnika sedmi najpogostejši ženski rak. Najvišje so incidence v severni in vzhodni Evropi ter v severni Ameriki in Oceaniji. Ocenjena povprečna starostno standardizirana incidenčna stopnja za leto 2012 je bila v Evropi 13,1 zbolelih na 100.000 prebivalk. Slovenija je z vrednostjo 13,8/100.000 malenkost nad evropskim povprečjem, najvišja je bila incidenca v Latviji (18,9/100.000). V Skandinaviji, ZDA in Kanadi opažajo v zadnjih letih zmanjševanje števila zbolelih za rakom jajčnika. Umrljivost za rakom jajčnika je visoka, predvsem v nerazvitem svetu. Letno zaradi raka jajčnika umre več kot 150.000 žensk. V Evropi imajo najvišje starostno standardizirane umrljivostne stopnje v Latviji in Litvi, tudi Slovenija je z 9,3 umrlimi na 100.000 prebivalk precej nad evropskim povprečjem (7,6/100.000). Razlike v incidenci in umrljivosti za rakom jajčnika so se v analizi podatkov alpskih držav izkazale za zanemarljive.

V obdobju 2007-2011 je v Sloveniji povprečno letno za rakom jajčnika zbolelo 169 žensk (16,4/100.000), umrlo pa 149 (14,5/100.000). Dodatno smo imeli v Sloveniji letno še 47 novih bolnic z mejno malignimi tumorji jajčnika in 7 bolnic z rakom jajcevodov. Ti podatki v nadaljnjih epidemioloških prikazih niso vključeni. Med vsemi ženskimi raki skupaj zavzemajo v Sloveniji invazivni raki jajčnika z 2,9 % osmo mesto po pogostosti. V zadnjih letih opazamo tudi pri nas rahel upad incidence raka jajčnika - starostno standardizirana incidenčna stopnja pada za približno 1 % letno, groba pa nekoliko manj. Nasprotno pa je incidenca mejno malignih rakov jajčnika v porastu. Umrljivostne stopnje raka jajčnika se v zadnjih letih praktično ne spreminjajo. V dosedanjih analizah geografskih razlik v pojavljanju raka jajčnika v Sloveniji ugotavljamo, da pri nas ni območij, kjer bi imele prebivalke večje tveganje bolezni.

ZNAČILNOSTI BOLNIC IN BOLEZNI

Za rakom jajčnika zbolevalo ženske v vseh starostnih obdobjih, bolezen pa je pogostejša po 50. letu. Več kot polovico bolnic odkrijemo v starosti 50-75 let, v zadnjih petnajstih letih se opazno zvišuje delež bolnic, ki so ob diagnozi starejše od 75 let. Bolnice z mejno malignimi tumorji zbolevalo le izjemoma po 75 letu, deleža zbolelih pred in po 50. letu pa sta podobna in se s časom značilno ne spreminjata.

Približno tri četrtine bolnic ima bolezen odkrito v razsejanem stadiju. Deleži posameznih stadijev so v zadnjih desetih letih enaki, približno 3 % bolnic stadij ob diagnozi ni določen.

Najpogosteje rak jajčnika nastane iz epitelijskih celic, redki so tumorji kličnih celic ali tumorji, ki nastanejo iz opornega tkiva. Zadnji dve skupini se pogosteje pojavljata pri mladih. V obdobju 2007-2011 je bilo 96 % primerov mikroskopsko potrjenih. Med njimi je bilo največ adenokarcinomov (89 %), 4 % je bilo drugih opredeljenih ali neopredeljenih karcinomov, po 2 % tumorjev je bilo kompleksnih mešanih in stromalnih tumorjev, ostale histološke vrste so se pojavile pri manj kot enem odstotku bolnic

PREŽIVETJE

Preživetje bolnic z rakom jajčnika se izboljšuje za tri do pet odstotkov vsakih pet let, vendar še vedno v petih letih po diagnozi umre več kot polovica bolnic. Petletno relativno preživetje bolnic zbolelih v letih 2007-2011 je bilo 44 %. Visoka umrljivost je v prvi vrsti posledica velikega deleža napredovalih primerov, saj so imele bolnice zbolele med leti 2001 in 2005 v razsejanem stadiju le 34 % petletno relativno preživetje, če so imele ob diagnozi regionalno razširjeno bolezen 55 %, če pa je bil tumor omejen le na jajčnik pa 94 %. Napovedni dejavnik je tudi starost, saj je petletno relativno preživetje mlajših od 50 let 62 %, pri starih 75 in več let pa 20 %. Stalen pozitiven časovni trend izboljšanja preživetja se kaže le v starostni skupini 50 do 75 let.

Izsledki študije EUROCORE-5 kažejo, da je bilo v Evropi povprečno starostno standardizirano relativno petletno preživetje za raka jajčnika v obdobju 2000-2007 37,6 %, v Sloveniji 37,9 %. Največje preživetje je bilo 44 % na Švedskem.

NEVARNOSTNI DEJAVNIKI

Dobro znana nevarnostna dejavnika raka jajčnika sta ničrodnost in neplodnost. Poleg hormonskih dejavnikov (povečana raven serumskega gonadotropina pospešuje maligno transformacijo) je za povečano tveganje rakov jajčnika odgovorna tudi izpostavljenosti nekaterim dražilom (npr. smukec in azbest). Nasprotno pa imajo manjše tveganje raka jajčnika ženske, ki imajo zaradi znižanega nivoja hipofiznih gonadotropinov zavrtro ovulacijo (nosečnost, oralni kontraceptivi). Dokazano je, da imajo manjše tveganje ženske po histerektomiji in ligaturi jajcevodov.

Z mehanizmom zavrtre ovulacije pa ni možno razložiti vseh ugotovljenih dejavnikov tveganja. V novejših študijah se posebna pozornost namenja vlogi ostalih hormonov ter imunskih faktorjev. Dosedanja spoznanja o vlogi estrogenov, androgenov, folikle stimulirajočega hormona (FSH), spolne hormone vezočega globulina (SHBG) in inzulinu podobnega rastnega faktorja (IGF) so si nasprotujoča. Za kakršnekoli klinično uporabne zaključke na tem področju bodo potrebne nadaljnje raziskave.

Družinska obremenjenost je eden od najpomembnejših nevarnostnih dejavnikov raka jajčnika. Pripisujemo ji približno deset odstotkov vseh primerov. Tveganje se poveča za 3-krat, če sta za rakom jajčnika zboleli vsaj dve sorodnici v prvem kolenu. Ženske, ki so nosilke mutacije genov BRCA1/2 in tiste z Lynchovim sindromom, imajo 30-70 % tveganje, da bodo zbolele za rakom jajčnika.

ZAKLJUČEK

Posebnih priporočil za preprečevanje zbolevanja, razen vzdrževanja normalne telesne teže in hrane z veliko sadja in zelenjave, nimamo. Presejalnih preiskav za odkrivanje bolezni, ko še ne povzroča težav, zaenkrat ne priporočajo, seveda pa mora vsaka ženska, ki ima kakršnekoli težave, čim prej na ginekološki pregled.

Za ženske z anamnezo družinskega raka dojke ali jajčnika (sorodnica v prvem kolenu z rakom dojke pred 40. letom, sorodnik moškega spola v prvem kolenu z rakom dojke, sorodnica v prvem kolenu z obojestranskim rakom dojke, dve sorodnici v prvem in drugem kolenu z rakom dojke pred 60. letom ali z rakom jajčnika, ne glede na starost, tri sorodnice v prvem ali drugem kolenu z rakom dojke in/ali jajčnika) je indicirana obravnava v Ambulantí za onkološko genetsko svetovanje na Onkološkem inštitutu v Ljubljani in genetsko testiranje.

LITERATURA

1. De Angelis R, Sant M, Coleman MP, Francis S, Baili P, Pierannunzio D et al. Cancer survival in Europe 1999–2007 by country and age: results of EURO CARE-5 — a population-based study, *Lancet Oncol.* 2014; 15: 23-34.
2. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11. In. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2013.
3. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer* 2013; 49: 1374-403.
4. Oberaigner W, Vittadello F, eds. Cancer Mapping in Alpine Regions 2001-2005. Innsbruck: Cancer Registry of Tyrol; 2010.
5. Pearce CL, Templeman C, Rossing MA et al. Association between endometriosis and risk of histological subtypes of ovarian cancer: a pooled analysis of case-control studies. *Lancet Oncol* 2012; 13: 385-94.
6. Permuth-Wey J, Sellers TA. Epidemiology of ovarian cancer. *Methods Mol Biol.* 2009; 472: 413-37.
7. Primic-Žakelj M, Zadnik V, Žagar T et al. Preživetje bolnikov z rakom v Sloveniji 1991-2005. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Register raka RS, 2009.
8. Register raka Republike Slovenije. Rak v Sloveniji 2011. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Register raka RS; 2015.
9. Risch HA, McLaughlin JR, Cole DE et al. Population BRCA1 and BRCA2 mutation frequencies and cancer penetrances: a kin-cohort study in Ontario, Canada. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98: 1694-706.
10. Stewart BW, Wild CP, eds. World Cancer Report 2014. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2014.
11. Zadnik V, Primic Žakelj M. SLORA. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana; 2010. [Citirano 2015 Sep 15]. Dosegljivo na: www.slora.si

Katja Jakopič, Špela Smrkolj

Odkrivanje raka jajčnikov z vaginalnim ultrazvokom

UVOD

Ultrazvočna preiskava (UZ) je pomembna metoda pri odkrivanju in ocenjevanju adneksalnih mas. Ocena adneksalnih tumorjev včasih ni enostavna, zato si lahko pomagamo z določenimi modeli, kot so *risk of malignancy index* (RMI) in modeli *International Ovarian Tumor Analysis* projekta (IOTA easy descriptors, IOTA simple rules, ter matematičnimi modeli - IOTA ADNEX model).

V zadnjem času se UZ preiskava uporablja tudi pri oceni razširjenosti in operabilnosti raka jajčnikov, sledenju recidivov in nudi možnost UZ vodenih biopsij tumorskih sprememb za citološke in histološke preiskave.

RAZPRAVA

UZ ocena odkritih adneksalnih sprememb nudi možnost pravočasne prepoznavne malignih sprememb in ustreznega kirurškega ukrepanja. Ocena in interpretacija UZ izvidov ni vedno enostavna. Redne UZ preiskave še vedno niso priporočljive kot ustrezen presejalni test za zgodnje odkrivanje raka jajčnikov. Pri oceni adneksalnih mas je treba upoštevati prisotnost kliničnih znakov, menopavzalni status, višino tumorskega označevalca CA 125. Pozornost usmerimo na sledeče UZ značilnosti:

- prisotnost proste tekočine v trebuhu,
- oceno vsebine in prekrvljenosti,
- debelino (>2mm) in prekrvljenost pregrad,
- prisotnostjo akustičnih senc (znak benignih lezij)
- ter število in velikost vključkov (> 4 vključki, velikost > 7 mm so značilnosti malignih tumorjev).

Najbolj poznan za ocenjevanje malignosti je *risk of malignancy index* (RMI).

$RMI = UZ \text{ ocena} \times \text{menopavzalni status} \times CA 125$

UZ ocena:

multilokularna tvorba 1 točka

solidna tvorba 1 točka

obojestranske lezije 1 točka

ascites > 500 ml 1 točka

zasevki v trebušni votlini 1 točka

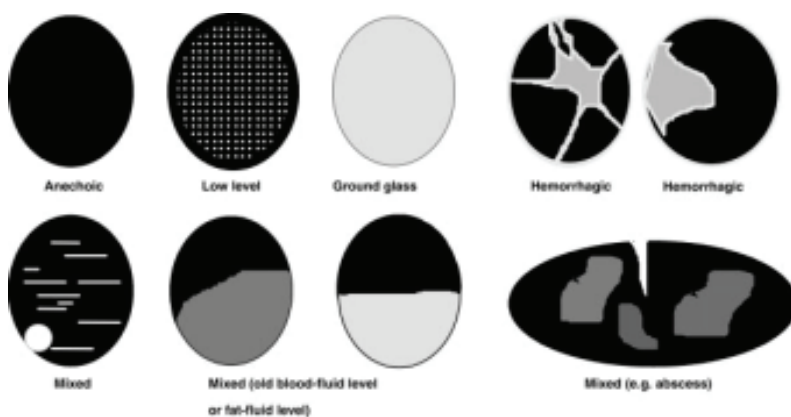
0 ali 1 točka= 1 točka; 2 točki ali več = 4

premenopavzalni status = 1 točka; pomenopavzalni status = 4 točke

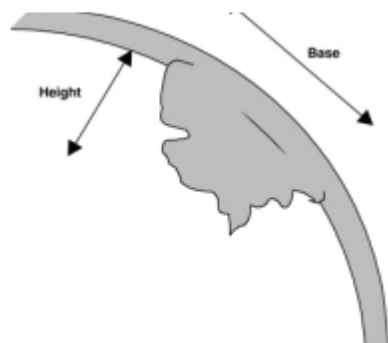
Pri RMI >200 je potrebna napotitev v terciarni center.

Mednarodna skupina **IOTA (International Ovarian Tumor Analysis)** se že od leta 1999 ukvarja s poenotenjem terminologije pri UZ oceni adneksalnih mas ter napovednih modelov za malignom, ki so uporabni v klinični praksi. Nudijo preproste, **razumljive sheme za ocenjevanje vsebine ciste, lokularnosti, solidnih delov, vključkov in stopnje prekrvljenosti.**

Vsebina ciste:



Definicija *papilarnih vključkov* – solidni deli, ki molijo v votlino ciste. Izmerijo se v treh ravninah: višina, baza in baza v pravokotni projekciji



Pregrada je solidni trak v cisti, ki gre z ene strani ciste na drugo. Nepopolna pregrada je solidni trak v cisti, ki je viden z ene strani stene ciste proti kontralateralni strani, a ni viden v vseh projekcijah. Pregrade merimo s sondo pravokotno nanjo in ne vzporedno.

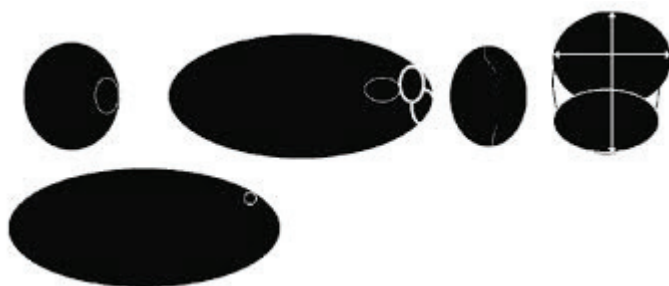
Solidne poimenujemo tiste adneksalne mase, ki dajejo vtis prisotnosti solidnega tkiva. Da jih ločimo od hemoragične vsebine, si lahko pomagamo s pritiskanjem sonde na maso in

opazujemo morebitno premikanje znotraj ciste ali z vključitvijo Dopplerja in iskanja morebitnih pretokov.

Primeri unilokularnih cist. Unilokularna cista je brez pregrad, solidnih delov ali papilarnih vključkov.



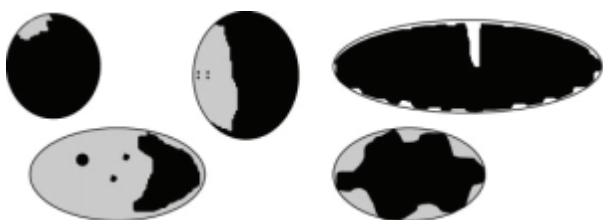
Primeri multilokularnih cist – vsaj ena pregrada, brez solidnih delov ali papilarnih vključkov.



Primeri multilokularnih-solidnih cist z izmerljivim solidnim delom ali vsaj 1 papilarnim vključkom (multilokularna cista z nepravilnimi stenami)



Primeri unilokularnih- solidnih cist. Unilokularna cista z izmerljivimi solidnim delom ali vsaj 1 papilarnim vključkom



Primeri solidnih tumorjev – vsaj 80% površine v 2D projekciji zavzema solidni del. Lahko imajo vidne papilarne vključke v notranjih manjših cistah

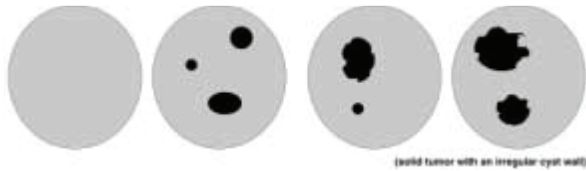






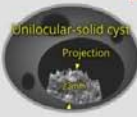








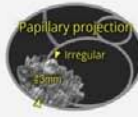




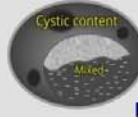



TABLE OF LESIONS
 Terms and definitions from the International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) group



<p>Unilocular cyst</p> <p>1 A unilocular cyst without septa and without solid parts or papillary structures.</p> <p>2 If a cyst has only incomplete septa and no real septa, it is recorded as unilocular. An incomplete septum as seen in hydrosalpinx is defined as a thin strand of tissue running across the cyst cavity from one internal surface to the contralateral side, but which is not complete in some scanning planes.</p> <p>3 If there is irregular internal cyst wall without a solid papillary projection, than the cyst is also unilocular by definition. The height of excrescences should be less than 3 mm.</p> <p>4 The hyperreflective and avascular area ("white ball") in the center of dermoid cyst should not be classified as a solid papillary projection.</p> <p>5 Similarly, "sludge" on the internal walls is not regarded as a papillary projection.</p>	    	
<p>Unilocular-solid cyst</p> <p>A unilocular cyst with a measurable solid component or at least one papillary structure. This category may include pyo- or hydrosalpinges with the so-called "beads-on-a-string" or "cogwheel" appearance if their height is greater than or equal to 3 mm. If the solid components comprise 80% or more of the tumor than the mass is called a solid tumor.</p>	<p>Multilocular cyst</p> <p>A cyst with at least one septum but no measurable solid components or papillary projections. A septum is not classified as a solid component and is defined as a thin echogenic strand of tissue running across the cyst cavity from one internal surface to the contralateral side.</p>	
 	<p>Multilocular-solid cyst</p> <p>A multilocular cyst with a measurable solid component or at least one papillary projection.</p> 	<p>Solid tumor</p> <p>A tumor where the solid components comprise 80% or more of the tumor when assessed in a two-dimensional section. A solid tumor may contain papillary projections protruding into the small cysts of the solid tumor.</p> 
<p>Internal cyst wall</p> <p>The internal cyst wall is described as being "smooth" or "irregular". If there is a solid papillary projection, then the wall is irregular by definition. In cases of "sludge" (as seen in endometriotic cysts), the internal walls are also called "irregular".</p>	<p>Multilocular-solid tumor</p> 	<p>Solid papillary projection</p> <p>Solid papillary projections are defined as any solid projections protruding into the cyst cavity from the cyst wall with a height greater than or equal to 3 mm. The hyperechogenic avascular area of a dermoid cyst or sludge on the internal walls are not regarded as a papillary projection. Solid papillary projections are described as being "smooth" or "irregular" (e.g. callflower-like).</p>
  	<p>Solid papillary projection</p>  	
<p>Cystic contents</p> <p>The dominant feature of the cystic contents is described as:</p> <p>1 anechoic (black)</p> <p>2 low-level echogenic (i.e. homogeneous low-level echogenic as seen in mucinous tumors)</p> <p>3 "ground glass" appearance (homogeneously dispersed echogenic cystic contents, as often seen in endometriotic cysts)</p> <p>4 hemorrhagic (with internal thread-like structures, representing strands)</p> <p>5 or mixed (as often seen in teratomas).</p>	<p>Subjective assessment of blood flow</p> <p>1 Color score of 1 is given when no blood flow within the septa, cyst walls, or solid tumor areas.</p> <p>2 Color score of 2 is given when only minimal flow can be detected.</p> <p>3 Color score of 3 is given when moderate flow is present.</p> <p>4 Color score of 4 is given when the adnexal mass appears highly vascular with marked blood flow.</p>	
    	<p>Acoustic shadows</p> <p>The presence of acoustic shadows, defined as loss of acoustic echo behind a sound-absorbing structure, is noted.</p> 	

Ultrasound Obstet Gynecol 2000; 16: 500-505

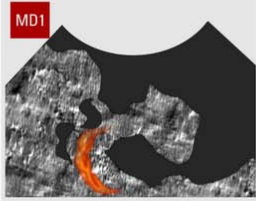

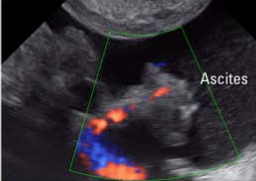
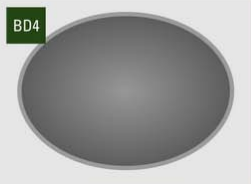
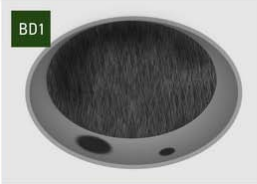

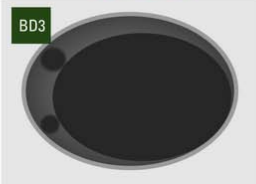
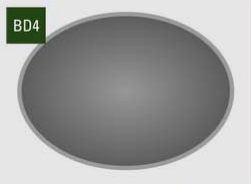


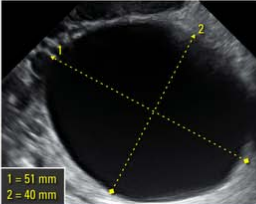

IOTA skupina predlaga tri stopenjsko presejanje, s katerim dosežemo do 93% senzitivnost in 92% specifičnost in je enostavno za uporabo tudi manj izkušenih ultrazvočistov.

1. korak: Za hitro oceno zadoščajo t.i. **IOTA easy descriptors**, s katerim lahko opredelimo do 50% adneksalnih mas.

Sum na malignom postavimo že pri prisotnosti ascitesa in zmerni prekrvavitvi lezije ali pri ženskah, starejših od 50 let s CA 125 > 100 U/L.

Če je pacientka premenopavzalna z unilokularnim tumorjem z videzom motnega stekla (endometriomi), ali mešane ehogenosti z akustičnimi sencami (dermoidalne ciste), velikosti manj kot 10 cm in gladkih sten, brez pretokov ob odsotnosti drugih značilnosti, lahko lezijo označimo kot benigno.

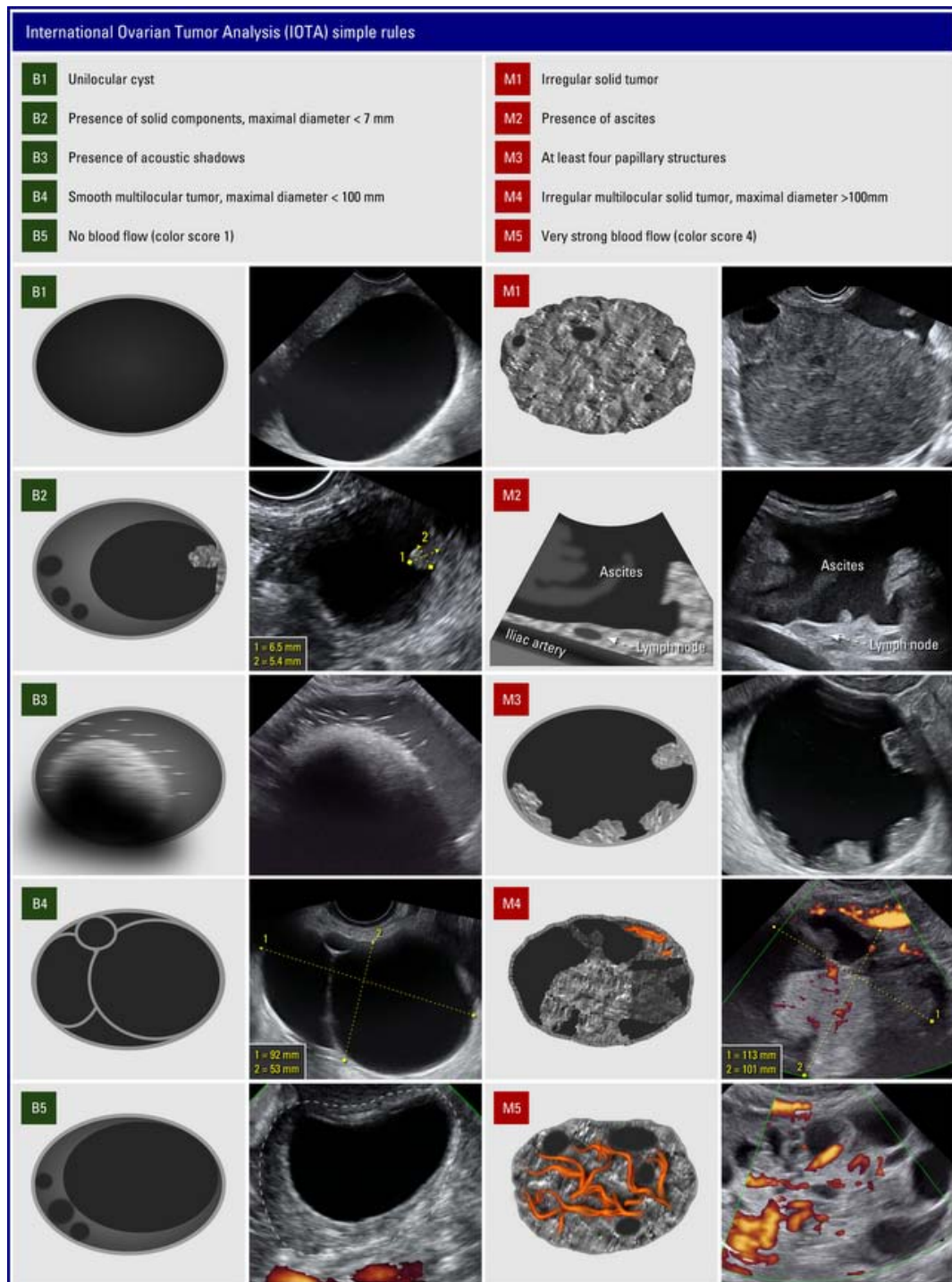
International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) "easy descriptors"

MD1 Tumor with ascites and at least moderate color Doppler blood flow in postmenopausal woman	MD1 	MD2 	
BD1 Unilocular tumor with ground glass echogenicity in premenopausal woman (suggestive of endometrioma)	BD2 Unilocular tumor with mixed echogenicity and acoustic shadows in premenopausal woman (suggestive of benign cystic teratoma)	BD3 Unilocular tumor with regular walls and maximal diameter < 10 cm (suggestive of simple cyst or cystadenoma)	
BD4 Remaining unilocular tumor with regular walls			
BD1 	BD2 	BD3 	BD4 
			

2. korak: Spremembe, ki jih ne moremo opredeliti po enostavnih opisnih ocenah, ocenimo z **IOTA simple rules**. Na ta način lahko opredelimo do 75 % adneksalnih mas.

Sum na malignom postavimo pri kateremkoli od naslednjih znakov: nehomogen solidni tumor, prisotnost ascitesa, > 4 vključki, velikost > 10 cm ali močni prekrvljenosti (color score 4. stopnje).

Lezije lahko ocenimo kot benigne, če so unilokularne, vključki velikosti manj kot 7 mm, velikost < 10 cm, ob prisotnosti akustičnih senc in brez vidnih pretokov, če ni prisotnih nobenih drugih znakov.



- če je prisotna 1 ali več *M* značilnost brez *B* značilnosti, se lezija oceni kot maligna
- če je prisotna 1 ali več *B* značilnost brez *M* značilnosti se lezija oceni kot benigna
- lezije, ki imajo *B* in *M* značilnosti se ne morejo oceniti
- če ni prisotnih nobenih značilnosti, se lezija ne more oceniti

3. korak: če spremembe ne moremo opredeliti kot benigne ali maligne, jih opredeli **UZ strokovnjak** v terciarnem centru s subjektivno oceno.

Predmet številnih študij je trenutno **IOTA adnex model** kot nov napovedni model za pacientke s perzistentnimi tumorskimi masami, ki so predvidene za kirurško zdravljenje.

Aplikacija je na spletu brezplačna

(<http://www.iotagroup.org/adnexmodel/site%20iota.html>).

Z uporabo matematičnih modelov izračuna verjetnost benigne, mejno maligne, maligne bolezni stadij I, stadij II- IV in metastatskih tumorjev.

Upošteva tri klinične dejavnike:

- starost ženske
- vrsta centra, kjer je pacientka obravnavana (terciarni center ali druge ustanove)
- višino CA 125
in 6 UZ značilnosti:
 - največji premer lezije
 - največji premer solidnega dela
 - prisotnost več kot 10 lokulov
 - število papilarnih vključkov
 - prisotnost akustičnih senc
 - prisotnost proste tekočine IZVEN male medenice (ascites).

ZAKLJUČEK

UZ obravnava in interpretacija adneksalnih mas ni vedno enostavna. Pomembna je vzpostavitev enotne opisne terminologije in ustrezna izobraževanja.

Smiselna bi bila vzpostavitev referenčnih UZ ambulant z izkušenimi strokovnjaki za prepoznavo in ocenjevanje razširjenosti malignih sprememb na rodilih.

LITERATURA

1. Timmerman D, Valentin L, Bourne TH, Collins WP, Verrelst H, Vergote I; International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) Group. Terms, definitions and measurements to describe the sonographic features of adnexal tumors: a consensus opinion from the International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) Group. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2000 Oct;16(5):500-5. Review.
2. Timmerman D., Testa A.C., Bourne T., Ameye L., Jurkovic D., Van Holsbeke C., Paladini D., Van Calster B., Vergote I., Van Huffel S., Valentin L., Simple

- ultrasound-based rules for the diagnosis of ovarian cancer. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, vol. 31, no. 6, May 2008, pp. 681-690
3. Timmerman D, Ameys L, Fischerova D, Epstein E, Melis GB, Guerriero S, Van Holsbeke C, Savelli L, Fruscio R, Lissoni AA, Testa AC, Veldman J, Vergote I, Van Huffel S, Bourne T, Valentin L. Simple ultrasound rules to distinguish between benign and malignant adnexal masses before surgery: prospective validation by IOTA group. *BMJ*. 2010 Dec 14;341:c6839
 4. Van Calster B, Van Hoorde K, Valentin L, Testa AC, Fischerova D, Van Holsbeke C, Savelli L, Franchi D, Epstein E, Kaijser J, Van Belle V, Czekierdowski A, Guerriero S, Fruscio R, Lanzani C, Scala F, Bourne T, Timmerman D; International Ovarian Tumour Analysis Group. Evaluating the risk of ovarian cancer before surgery using the ADNEX model to differentiate between benign, borderline, early and advanced stage invasive, and secondary metastatic tumours: prospective multicentre diagnostic study. *BMJ*. 2014 Oct 15;349:g5920.
 5. Testa A, Kaijser J, Wynants L, Fischerova D, Van Holsbeke C, Franchi D, Savelli L, Epstein E, Czekierdowski A, Guerriero S, Fruscio R, Leone FP, Vergote I, Bourne T, Valentin L, Van Calster B, Timmerman D. Strategies to diagnose ovarian cancer: new evidence from phase 3 of the multicentre international IOTA study. *Br J Cancer*. 2014 Aug 12;111(4):680-8

Žiga Jan

Novejši ultrazvočni napovedni modeli za rak jajčnikov

UVOD

Ultrazvočni (UZ) pregled je ključen diagnostični korak pri obravnavi bolnice s sumom na rak jajčnikov. Slovenski ginekologi so hkrati dobro usposobljeni za delo z ultrazvokom. Zato je povsem razumljivo, da obstaja zanimanje za UZ napovedne modele, ki bi zgodaj ločili benigno od maligne lezije in s tem pospešili postavitev diagnoze.

Že uvodoma poudarjamo, da ni na voljo idealnega napovednega modela in je treba rezultate preiskave vsakič znova kritično ovrednotiti. Noben model zato ne more nadomestiti celostne klinične presoje izkušenega strokovnjaka; lahko mu je zgolj v oporo.

TRIJE NOVEJŠI NAPOVEDNI MODELI

Od novejših napovednih modelov želimo predstaviti tri, ki so jih razvili v Evropi in imajo veljavo zato, ker so jih validirali v več državah, sodelujoči UZ preiskovalci pa so bili različno usposobljeni: od vrhunskih strokovnjakov do specializantov(1). Trije modeli so:

- »Enostavna pravila« - klasifikacija na podlagi desetih ultrazvočnih opisov,
- »LR2«, ki kombinira dva klinična podatka o bolnici s štirimi ultrazvočnimi kazalci ter
- »ADNEX«, ki kombinira dva klinična podatka, eno laboratorijsko vrednost in šest UZ kazalcev.

ENOSTAVNA PRAVILA

Pri tem modelu gre za UZ opise lezij z UZ parametri, ki so se najbolj obnesli od prvotnih 42 (2). Model so validirali na 1066 bolnicah oz. 1233 adneksalnih tumorjih. Maligno alteracijo napoveduje pet »pravil«:

1. solidni tumor nepravilnih oblik,
2. ascites,
3. ≥ 4 vključki oz. papilarne strukture,
4. multilokularno-soliden tumor nepravilne oblike z najdaljšo osjo > 100 mm ter
5. močan doplerski signal prekrvitve v tumorju.

Benigno lezijo napoveduje teh pet »pravil«:

1. unilokularna cista,
2. solidna komponenta, ki ne presega 7 mm v najdaljši osi,
3. akustične sence,
4. multilokularni tumor gladke oblike, ki ne presega 100 mm po najdaljši osi,
5. odsotnost doplerskih signalov prekrvitve v tumorju.

Prednost »enostavnih pravil« je v hitri osvojitvi; izvedljiva je v večini primarnih ambulant. »Pravila« so že del obveznega znanja za specializante ginekologije v Veliki Britaniji. V praksi so lahko z rabo »pravil« v eno od dveh skupin pravilno razvrstili do $\frac{3}{4}$ vseh adneksalnih mas.

Še vedno pa je ostalo $\frac{1}{4}$ tumorjev, kjer razvrstitev ni bila mogoča. Avtorji modela priznavajo, da je ta delež visok. Zato velja za pacientke s formacijo, ki je ni moč razvrstiti, napotitev k ginekološkemu onkologu.

LR2

Polno ime je »model logistične regresije 2«. Spremenljivke, ki jih potrebuje za ločevanje benigne od maligne lezije, so: starost bolnice; prisotnost ascitesa; doplerski signal prekrvitve v vključkih; največji premer solidnega dela lezije; negladke notranje stene lezije; prisotnost akustičnih senc (1). Model so validirali na skupini 389 bolnic, zaključek pa je bil, da se obnese bolje kot indeks ROMA, zlasti še pri ženskah pred menopavzo (senzitivnost LR2 95 %, ROMA 66 %, ob primerljivi specifičnosti 88 %). Po drugi strani pa so isti raziskovalci kasneje pokazali, da sta raba RMI oz. izkušnost UZ preiskovalca izkazali boljšo specifičnost (90 % oz. 86 %) (3).

ADNEX

Gre za najnovejši napovedni model istih raziskovalcev (4) in vsebuje devet spremenljivk. Klinične so tri: starost bolnice, Ca-125, obravnava v onkološki ustanovi (da/ne). UZ spremenljivk je šest: največji premer lezije, odstotek solidnega tkiva, število vključkov, število lokul > 10, akustične sence in ascites. Model so validirali na skupini 6169 bolnic, imel pa je senzitivnost 96,5 % in specifičnost 71,3 %. Razvijalci modela menijo, da dobro loči med petimi vrstami adneksalnih tumorjev (benigni, mejno maligni, rak jajčnikov stadij I, rak jajčnikov stadiji II-IV ter metastatski rak jajčnikov). Ob napovedni vrednosti, primerljivi z modeloma LR2 in »enostavnimi pravili«, omogoča model ADNEX tudi razvrstitev v podskupine raka jajčnikov. Moč modela je v velikem številu vključenih bolnic iz 10 evropskih držav, zato so zaključki relativno veljavni.

RAZPRAVLJANJE

UZ napovedni modeli imajo potencial pri obravnavi bolnic z adneksalno lezijo oz. sumom na rak jajčnikov. Na prvem mestu ponujajo enotno poimenovanje za UZ spremenljivke, s tem pa potencialno bolj natančne preglede.

Splošno gledano so senzitivnosti predstavljenih treh modelov, zmožnost torej pravilno opredeliti lezijo kot maligno, visoke oz. vsaj primerljive z izkušenim ginekološkim onkologom ali indeksom ROMA. Pacientko z adneksalno lezijo prepričljivo malignega videza bi torej lahko zelo hitro napotili v specializiran center za onkološko ginekologijo. Po drugi strani so njihova specifičnosti, zmožnost torej pravilno napovedati, da lezija ni maligna, relativno nizke. So bistveno nižje npr. od indeksa RMI ali izkušenega UZ preiskovalca.

Za zaključek lahko ugotovimo, da so nam UZ napovedni modeli lahko v pomoč pri odločitvi za takojšnjo napotitev v specializiran center. Naj poudarimo, da so dolgoročno preživetja bolnic z rakom jajčnikov v terciarnih centrih večja kot v centrih za splošno operativno ginekologijo (5). Celo v centrih so razlike v preživetju med bolnicami, ki jih vključimo v klinične študije (priporočilo NCCN), in med bolnicami, ki so sicer deležne standardnega zdravljenja, a v študije niso vključene (6).

Ker je specifičnost opisanih UZ napovednih modelov nizka, jih je treba jemati z rezervo. Zato menimo, da opisani modeli za zdaj ne bodo vodili v zmanjševanje števila (onkološko negativnih) operacij. Vendar UZ preiskovalce že navajajo na bolj natančne UZ preglede. Le-ti imajo kljub poplavi serumskih biomarkerjev in laboratorijskih napovednih modelov še vedno osrednjo vlogo pri obravnavi bolnic z adneksalno lezijo oz. sumom na rak jajčnikov.

LITERATURA

1. Kaijser J, Van Gorp T, Van Hoorde K, Van Holsbeke C, Sayasneh A, Vergote I, et al. A comparison between an ultrasound based prediction model (LR2) and the risk of ovarian malignancy algorithm (ROMA) to assess the risk of malignancy in women with an adnexal mass. *Gynecol Oncol*. 2013;129(2):377-83.
2. Timmerman D, Ameye L, Fischerova D, Epstein E, Melis GB, Guerriero S, et al. Simple ultrasound rules to distinguish between benign and malignant adnexal masses before surgery: prospective validation by IOTA group. *BMJ*. 2010;341:c6839.
3. Ameye L, Timmerman D, Valentin L, Paladini D, Zhang J, Van Holsbeke C, et al. Clinically oriented three-step strategy for assessment of adnexal pathology. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2012;40(5):582-91.
4. Van Calster B, Van Hoorde K, Valentin L, Testa AC, Fischerova D, Van Holsbeke C, et al. Evaluating the risk of ovarian cancer before surgery using the ADNEX model to differentiate between benign, borderline, early and advanced stage invasive, and

- secondary metastatic tumours: prospective multicentre diagnostic study. *BMJ*. 2014;349:g5920.
5. Mercado C, Zingmond D, Karlan BY, Sekaris E, Gross J, Maggard-Gibbons M, et al. Quality of care in advanced ovarian cancer: the importance of provider specialty. *Gynecol Oncol*. 2010;117(1):18-22.
 6. Du Bois A, Rochon J, Lamparter C, Pfisterer J, Pfisterer AOO. Pattern of care and impact of participation in clinical studies on the outcome in ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2005;15(2):183-91.

Andreja Gornjec

Postavitev diagnoze raka jajčnikov, jajcevodov in primarnega peritonealnega seroznega raka v Sloveniji – tumorski markerji

UVOD

Postavitev diagnoze v zgodnjem stadiju bolezni je zelo težavna. Predvsem zaradi anatomske lege jajčnikov in biologije epiteljskih rakavih celic. Kljub temu obstaja skupek nespecifičnih simptomov, ob katerih moramo pomisliti tudi na rak jajčnikov. Še posebej so pomembni, če so se pojavili na novo in se pogosto pojavljajo več kot 12 dni v mesecu več mesecev. Pomembni simptomi so občutek napihnjenosti, pelvična in/ali abdominalna bolečina, zgodnji občutek sitosti, urinarna urgenca in frekvenca. Pri napredovali bolezni je prisotna tudi kaheksija. Za zgodnje odkrivanje bolezni ti simptomi niso dovolj specifični in občutljivi. Presejalni test za rak jajčnikov ne obstaja(1).

Začetna obravnava bolnic s sumom na rak jajčnikov, jajcevodov ali primarni peritonealni serozni rak naj bi vsebovala anamnezo družinske obremenjenosti z rakavimi boleznimi, razširjen ginekološki pregled, rentgen pljuč, laboratorijski pregled krvi z jetrnimi testi in tumorskimi označevalci, vaginalni ultrazvok ter CT (trebuha in prsnega koša)/MR medenice in/ali PET CT po presoji glede na klinični sliko ter glede na klinično sliko tudi pregled pri gastroenterologu. Določimo naslednje tumorske označevalce: Ca125, HE4, inhibin, AFP in β HCG; diferencialno diagnostično glede na klinično sliko določamo še CEA, Ca 19.9, Ca 15.3. Izračunamo RMI indeks (risk of malignancy index, glej naslednje poglavje) (2). AFP, β HCG in inhibin se določajo pri bolnicah mlajših od 40 (35) let, pred puberteto pa je najprimernejše določanje inhibina (3). Pri vrednostih $RMI \geq 200$ in pri ROMA vrednostih, ki pomenijo veliko tveganje za rak jajčnikov, je potrebna napotitev v terciarni center.

RAZPRAVA

Diferencialno diagnostično so tumorski označevalci pomembni. To so biološke substance, ki jih tvorijo maligne celice in vstopajo v krvni obtok v merljivih količinah. Nakazujejo prisotnost rakavih celic in/ali predvidijo njihovo obnašanje oziroma malignost. Želeli bi jih uporabiti v presejalnih testih, vendar pogosto niso zadosti specifični.

Ca 125 je antigen, ki se pri odraslih nahaja na površini celic izvirajočih iz celomskega in Müllerjevega epitelijskega ter v epiteliju trebučne slinavke, pljuč, žolčnika, želodca. Občutljivost le-tega je tako visoka, da s presejanjem najdemo 50-60% bolnic s karcinomom jajčnikov v stadiju I. Specifičnost znižujejo ugotovitve, da je lahko povišan tudi pri drugih ginekoloških in neginekoloških stanjih (menstruacija, pelvična vnetna bolezen funkcijske ciste, endometrioza, adenomioza, miomi maternice, ciroza jeter, SLE (sistemski lupus eritematosus), pljučnica, perikarditis, divertikulitis itd.) (4). Bolnice z epitelinim rakom jajčnikov imajo v 80% $Ca\ 125 \geq 35\ U/L$. V stadiju I je zvišan v 50-60%, v stadiju II v 80-90% in $\geq 90\%$ v stadiju III in IV. Vrednosti $Ca125 \geq 9.5$ pri pomenopavznih ženskah lahko ločijo maligne tumorske mase od benignih s pozitivno napovedno vrednostjo 95% (4). Občutljivost Ca125 je do 90%, specifičnost je v premenopavzi 40%, v pomenopavzi večja. S pomočjo vaginalnega UZ se specifičnost Ca125 poveča, kakor tudi po večkratnih meritvah (5).

Ca125 se ne priporoča kot presejalni test pri asimptomatskih ženskah brez dedno zvišanega tveganja za rak jajčnikov, ker je v stadiju I in pri mucinoznih oblikah premalo občutljiv in ker je premalo specifičen pred menopavzo. Letne meritve Ca125 so priporočene pri zvišanem tveganju zaradi dednega raka jajčnikov skupaj z vaginalnim ultrazvokom od 25. leta starosti naprej (6).

Ca125 je pomemben še za predoperativno in postoperativno napovedovanje prognoze, uporablja se za spremljanje odziva na zdravljenje in za spremljanje bolnic po končanem zdravljenju.

V želji po učinkovitem presejalnem testu in zgodnjem odkrivanju raka jajčnikov je bil razvit Risk of ovarian cancer algoritem (ROCA), ki upošteva starostno specifično incidenco za rak jajčnikov in večkratne meritve Ca125 in razdeli zdrave ženske v skupine glede na verjetnost za rak jajčnikov. Zdravim ženskam se enkrat letno izračuna ROCA

vrednost in se jo s tem razvrsti v eno izmed treh skupin. Ob tveganju $\leq 1/2000$ je v normalni skupini in se ponovno vrne na test čez eno leto, če je tveganje med $1/2000$ in $1/500$ je v skupini s srednjim tveganjem in se test ponovi in ponovno izračuna čez 3 mesece, v primeru da je tveganje $\geq 1/500$ pa je v skupini z velikim tveganjem in se ji priporoča vaginalni UZ pri ginekološkem onkologu (7).

Ca125 je pomemben še za predoperativno in pooperativno prognozo, uporablja se za spremljanje odziva na zdravljenje in za spremljanje bolnic po končanem zdravljenju.

Zadnja leta je v ospredju preučevanja tudi novejši marker HE4. HE4 (human epididymal secretory protein 4) je 20-25 kDA sekretorni protein, eden od številnih WAP (Whey acidic protein) proteinov, ki so lokalizirani na kromosomu 20q12-13.1. Pri karcinomih jajčnikov je izražanje le tega zvišano, medtem ko ga normalno tkivo jajčnikov izraža minimalno. Njegove vrednosti niso odvisne od menstrualnega cikla in ne od jemanja hormonskih preparatov. Ekspresija HE4 pri benignih ginekoloških stanjih je nizka in tako je njegova specifičnost pri premenopavznih ženskah višja od Ca125. HE4 je zvišan pri svetloceličnih karcinomih v 50%, v 93% pri seroznih, v 100% pri endometrioidnih, ni pa zvišan pri mucinoznem tipu raka jajčnikov. HE4 je zvišan v polovici primerov bolnic s stadijem I, ko je Ca125 normalen. Kombinirana uporaba obeh HE4 in Ca125 se je v večih študijah izkazala za bolj občutljivo in specifično za detekcijo raka jajčnikov kot uporaba enega markerja, v drugih pa ne (8). Kar je skupaj z željo po boljšem razločevanju benignih pelvičnih mas od benignih vodilo v razvoj algoritma Risk of malignancy algorithm (ROMA) in OVA1 testa (9, 10). ROMA upošteva oba markerja ter menopavzni status in bolnice s pelvičnimi tumorji razvrsti v skupino z visokim ali nizkim tveganjem za epitelni rak jajčnikov.

Premenopavzni PI (ang. predictive index):

$$\text{Predictive Index (PI)} = -12.0 + 2.38 \times \ln(\text{HE4}) + 0.0626 \times \ln(\text{CA 125})$$

Pomenopavzni PI:

$$\text{Predictive Index (PI)} = -8.09 + 1.04 \times \ln(\text{HE4}) + 0.732 \times \ln(\text{CA 125})$$

Izračun ROMA vrednosti: $\text{ROMA value (\%)} = \exp(\text{PI}) \div (1 + \exp(\text{PI})) \times 100$

V visoko tvegano skupino za rak jajčnikov sodijo premenopavzne bolnice z vrednostjo $\geq 12,5\%$ in v pomenopavzi z vrednostjo $\geq 14,4\%$ (vrednosti se razlikujejo glede na navodila proizvajalca diagnostičnega testa). Imel bi naj predvsem večjo vrednost pri premenopavznih bolnicah pa tudi pri ostalih, vendar vse študije tega niso potrdile, ampak so ga izenačile z uspešnostjo RMI in določanjem Ca125 ali so celo dokazale superiornost RMI in LR2 v primerjavi z ROMA vrednostjo. Ena študija je dokazala, da ROMA pomembno boljše loči rak jajčnikov od drugih karcinomov v primerjavi s Ca125 in RMI (11, 12, 13, 14), zato je njegova uporaba najbolj koristna pri zdravnikih, ki ne uporabljajo vaginalnega ultrazvoka (splošni zdravniki, gastroenterologi, abdominalni kirurgi).

ROMA vrednost je lahko spremenjena pri vrednostih revmatoidnega faktorja nad 250 IU/ ml.

OVA1 test določa več markerjev (Ca125, β -2 mikroglobulin, transferin, transtiretin, apolipoprotein) ter upošteva menstrualni status in z rezultatom skuša ločiti maligne pelvične mase od benignih, vendar se ni izkazal za bolj občutljivega in specifičnega od prej omenjenih.

LR2 je algoritem, ki skuša razločiti maligne pelvične mase od benignih z uporabo vaginalnega ultrazvoka in statistično obdelavo podatkov, ki ga je razvila mednarodna skupina IOTA. IOTA je predstavila tudi SR (Simple rules) model, ki s pomočjo enostavnih pravil z UZ zelo učinkovito oz. najučinkoviteje loči maligne pelvične mase od benignih (naslednje poglavje) (15, 16, 17). Spodnja tabela primerja uspešnosti različnih algoritmov.

Algoritem ali assay	Ref.	Senzitivnost (%)	Specifičnost (%)
ROMA			
	Karlsen <i>et al</i>	94.4	76.5
	Moore <i>et al</i>	94.3	75
	Sandri <i>et al</i>	91.2	75
	Van Gorp <i>et al</i>	84.7	76.8
	Sandri <i>et al</i>	84.4	90
	Kaijser <i>et al</i>	84	80
RMI			
	Karlsen <i>et al</i>	94.4	81.5
	Håkansson <i>et al</i>	92	82
	Moore <i>et al</i>	84.6	75
	Van den Akker	81	85
	Van Gorp <i>et al</i>	76	92.4
OVA1			

	Bristow <i>et al</i>	92.4	53.5
	Longoria <i>et al</i>	92.2	49.4
LR-2	Nunes <i>et al</i>	97	69
	Kaijser <i>et al</i>	92	75
	Kaijser <i>et al</i>	93.8	81.9
TVS	van Nagell <i>et al</i>	86.4	98.8
SR	Timmermann <i>et al</i>	92	96

ZAKLJUČEK

CA125 in vag. ultrazvok z RMI ostajata zlati standard obravnave bolnic s pelvično maso pri zdravniku večšem vaginalnega ultrazvoka. Najobetavnejša nova metoda pri razločevanju malignih od benignih pelvičnih mas so enostavna pravila – SR skupine IOTA. So zelo uporabna in brez dodatnih stroškov (tako kot RMI). ROMA je uporabna predvsem v pri zdravnikih, ki nimajo UZ ali ga ne uporabljajo. Nove študije bodo pokazale katera od novejših metod se bo obdržala v uporabi.

LITERATURA

1. Therapies ED. Ovarian Cancer. 1995;65(Figure 1):102–72.
2. Jacobs I. A risk of malignancy index incorporating CA 125, ultrasound and menopausal status for the accurate preoperative diagnosis of ovarian cancer. *Br J Obs Gynaecol.* 1990;10(97):922–9.
3. Crispens MA. Ovarian Cancer. 2014;
4. Bast RC, Badgwell D, Lu Z, Marquez R, Rosen D, Liu J, et al. New tumor markers CA125 and beyond. 2005;15:274–81.
5. Chudecka-Głaz AM. ROMA, an algorithm for ovarian cancer. *Clin Chim Acta* [Internet]. 2015;440:143–51. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0009898114005208>
6. Gentry-Maharaj A, Menon U. Screening for ovarian cancer in the general population. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* [Internet]. Elsevier Ltd; 2012;26(2):243–56. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2011.11.006>
7. Skates SJ. Ovarian cancer screening: development of the risk of ovarian cancer algorithm (ROCA) and ROCA screening trials. *Int J Gynecol Cancer* [Internet]. 2012;22 Suppl 1(Suppl 1):S24–6. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3572791&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

8. Jacob F, Meier M, Caduff R, Goldstein D, Pochechueva T, Hacker N, et al. Gynecologic Oncology No bene fit from combining HE4 and CA125 as ovarian tumor markers in a clinical setting. *Gynecol Oncol* [Internet]. Elsevier Inc.; 2011;121(3):487–91. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2011.02.022>
9. Moore RG A. Malignancy Algorithm in Women With a Pelvic Mass. 2013;118(401):280–8.
10. Bristow RE, Smith A, Zhang Z, Chan DW, Crutcher G, Fung ET, et al. Gynecologic Oncology Ovarian malignancy risk stratification of the adnexal mass using a multivariate index assay ☆. *Gynecol Oncol* [Internet]. Elsevier B.V.; 2013;128(2):252–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2012.11.022>
11. Kaijser J, Van Gorp T, Van Hoorde K, Van Holsbeke C, Sayasneh A, Vergote I, et al. A comparison between an ultrasound based prediction model (LR2) and the Risk of Ovarian Malignancy Algorithm (ROMA) to assess the risk of malignancy in women with an adnexal mass. *Gynecol Oncol* [Internet]. Elsevier Inc.; 2013;129(2):377–83. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2013.01.018>
12. Sandri MT, Bottari F, Franchi D, Boveri S, Candiani M, Ronzoni S, et al. Comparison of HE4, CA125 and ROMA algorithm in women with a pelvic mass: Correlation with pathological outcome. *Gynecol Oncol* [Internet]. Elsevier Inc.; 2013;128(2):233–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2012.11.026>
13. Van Gorp T, Veldman J, Van Calster B, Cadron I, Leunen K, Amant F, et al. Subjective assessment by ultrasound is superior to the risk of malignancy index (RMI) or the risk of ovarian malignancy algorithm (ROMA) in discriminating benign from malignant adnexal masses. *Eur J Cancer* [Internet]. Elsevier Ltd; 2012;48(11):1649–56. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0959804911010288>
14. Van den Akker P a. J, Aalders AL, Snijders MPLM, Kluivers KB, Samlal R a. K, Vollebergh JH a., et al. Evaluation of the risk of malignancy index in daily clinical management of adnexal masses. *Gynecol Oncol* [Internet]. Elsevier B.V.; 2010;116(3):384–8. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S009082580900955X>
15. Kaijser J, Sayasneh a., Van Hoorde K, Ghaem-Maghami S, Bourne T, Timmerman D, et al. Presurgical diagnosis of adnexal tumours using mathematical models and scoring systems: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* [Internet]. 2014;20(3):449–62. Available from: <http://humupd.oxfordjournals.org/cgi/doi/10.1093/humupd/dmt059>
16. Nunes N, Ambler G, Foo X, Naftalin J, Widschwendter M, Jurkovic D. Use of IOTA simple rules for diagnosis of ovarian cancer: meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* [Internet]. 2014;44(5):503–14. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/uog.13437>
17. Timmerman D, Ameye L, Fischerova D, Epstein E, Melis GB, Guerriero S, et al. Simple ultrasound rules to distinguish between benign and malignant adnexal masses before surgery: prospective validation by IOTA group. *Bmj* [Internet].

2010;341(dec14 1):c6839–c6839.
<http://www.bmj.com/cgi/doi/10.1136/bmj.c6839>

Available

from:

Maja Mušič

Radiološka diagnostika tumorjev jajčnika

POVZETEK

Spremembe na jajčnikih so običajno naključno odkrite z transvaginalno UZ preiskavo. V primeru, da spremembe ne moremo natančno opredeliti, nam preiskava z magnetno resonanco lahko poda dodatne informacije, s katerimi se lahko odločimo o naravi spremembe. Za oceno razširjenosti maligne bolezni je najbolj primerna preiskava z računalniško tomografijo.

UZ PREISKAVA:

Spremembe jajčnikov so najbolj pogosto odkrite naključno ob ginekološkem pregledu z transvaginalnim ultrazvočnim (UZ) pregledom. Kljub dejstvu, da je večina sprememb benigne narave, je na podlagi izgleda večkrat težko opredeliti naravo spremembe.

Najprej je potrebno opredeliti, ali vidna sprememba pripada jajčniku, ali leži izven njega. Potrebno je razlikovati med solidnimi in cističnimi spremembami, pri cističnih spremembah je potrebno razlikovati med enostavnimi cistami, kompleksnimi cistami in cističnimi spremembami s solidnimi vključki.

Enostavna cista ima UZ tanko steno, posteriorno akustično senco in nima notranjih odbojev. V njej ni prisotnih solidnih vključkov ali doplerjevih signalov. Enostavne ciste so najpogosteje vidne pri premenopavzalnih ženah, in predstavljajo t.i.folikularne ciste, pri postmenopavzalnih ženah v manjšem odstotku lahko predstavljajo benigni cistadenom. Pri enostavnih cistah nad velikostjo 5 cm se priporočajo letne kontrole, nad velikostjo 7 cm pa je potrebna dodatna diagnostika, npr. preiskava z magnetno resonance (MR).

Kadar so v cistah prisotna septa, neenakomerne zadebelitve sept (>3 mm, nodularne zadebelitve, solidne komponente (vegetacije) ali znaki doplerske prekrvavitve, moramo pomisliti na maligno alteracijo. V teh primerih je potrebna nadaljna diagnostika.

Potrebno je poudariti, da ima transvaginalna UZ preiskava svoje omejitve. Organi medenice so vidni samo do določene globine, pri spremenjenih anatomskih razmerah, npr. večji miomi ali meteorizem ne prikažemo celotnih rodil, saj le ti delno ležijo izven vidnega polja transvaginalne sonde.

UZ preiskava je široko dostopna, hitro izvedljiva in relativno poceni. Pri tej preiskavi ni škodljivega rentgenskega sevanja. Preiskava je odvisna od preiskovalca in njegove izkušnosti.

PREISKAVA Z MAGNETNO RESONANCE (MR)

Preiskava z MR je odlična metoda za oceno sprememb v medenici. Poda nam natančne informacije o organih male medenice: maternice, ovarijev, sečnega mehurja, bezavk in prisotnosti patoloških sprememb v njih. Sama izvedba preiskave (protokol) je odvisna od zastavljenega vprašanja oz organa, ki ga preiskujemo. Zato je potrebno natančno opredeliti klinično vprašanje. Za oceno prekrvavitve oz. obarvanja vedno uporabimo paramagnetno i.v. kontrastno sredstvo. Pri MR preiskavi lahko zanesljivo opredelimo benigne spremembe in tako prihranimo nepotrebne kirurške posege, od t.i. border-line oz. malignih sprememb.

Najpogostješi tumorji jajčnikov so epitelijski. Običajno so cistični (eno ali multilokularni). Kadar vidimo neenakomerno zadebljena septa (debeline nad 3 mm) ali solidne vključke, ter predele nodularnega obarvanja, enako kot pri UZ preiskavi, moramo pomisliti na maligno alteracijo.

Tumorji jačnikov, ki izhajajo iz germinalnih celic (zreli ali nezreli teratom) vsebujejo predele maščobe, ki jo na preiskavi z MR lahko prepoznamo. Področja kalcinacij lažje ocenimo na CT preiskavi. V maligno spremenjenih teratomih običajno vidimo kompleksne cistične mase z solidnimi vključki.

Tumorske formacije, ki izhajajo izven jajčnikov, so bolj verjetno benigne narave: ekstrauterino ležeči miomi, peritonealne inkluzijske ciste, endometriomi, hidrosalpinksi.

Preiskava z MR nam pove natančno lego in velikost in pripadnost tumorja. Glede na izgled lahko ocenimo, ali gre za benigne, border-line ali maligno spremenjene tumorje. Opredelimo lahko tudi odnos oz. Vraščanje v sosednje organe. Prisotnost ascitesa, patološko spremenjene bezgavke, področja nekroze in peritonealni depoziti so znaki, ki nam govorijo o malignosti spremembe.

PREISKAVA Z RAČUNALNIŠKO TOMOGRAFIJO (CT):

S CT preiskavo prikažemo celoten trebuh in prsni koš. Natančno lahko ocenimo razširjenost bolezni. Poleg tega lahko izključimo tudi drugo patologijo. Preiskava je pomembna za odločitev o načrtovanju zdravljenja. Prisotnost bolezni v mezenteriju, zgornjih paraaortalnih bezgavkah, hepatoduodenalnem ligamentu, v omentalni burzi napoveduje neuspešno popolno kirurško odstranitev bolezni.

ZAKLJUČEK

Naključno najdene spremembe na jajčnikih so tako pri premenopavzalnih, kot tudi pri postmenopavzalnih ženskah večinoma benigne narave. UZ preiskava je običajno prva preiskava, s katero spremembo najdemo in začetno opredelimo. Za natančnejši prikaz, ter za prikaz sprememb v medenici, ki jih z UZ preiskavo ne vidimo, je primerna MR preiskava. CT preiskava je najbolj primerna za oceno razširjenosti sprememb in potrebna za odločitve o načrtovanju zdravljenja.(8)

LITERATURA

1. Iyer VR, Lee SI. MRI, CT, and PET/CT for ovarian cancer detection and adnexal lesion characterization. *AJR Am J Roentgenol.* 2010;194(2):311-21.
2. Nicolet V, Carignan L, Bourdon F, Prosmann O. MR imaging of cervical carcinoma: a practical staging approach. *Radiographics.* 2000;20(6):1539-49.
3. Spencer JA, Forstner R, Cunha TM, Kinkel K, Sub-Committee EFI. ESUR guidelines for MR imaging of the sonographically indeterminate adnexal mass: an algorithmic approach. *Eur Radiol.* 2010;20(1):25-35. 4 <http://www.radiologyassistant.nl>

Barbara Gazić

Histološka klasifikacija raka jajčnika

POVZETEK

WHO klasifikacija deli tumorje jajčnika glede na njihov izvor v dvanajst skupin: epitelijski, mezenhimski, mešani mezenhimski in epitelijski, tumorji strome spolnega grebena, germinalni, monodermalni teratomi, mezotelijski, mehkotkivni, limfomi in mieloični tumorji, mešani ter sekundarni tumorji. Epitelijski tumorji jajčnika so heterogena skupina tumorjev, ki jih, glede na tip celic, delimo na serozne, mucinozne, endometrioidne, svetlocelične, prehodnocelične in ploščatocelične, glede na maligni potencial pa na benigne, mejno maligne in maligne. Maligni epitelijski tumorji (karcinomi/raki) so najpogostejši maligni tumorji jajčnika in predstavljajo kar 90-95% vseh malignih tumorjev jajčnika. Na podlagi histološke slike in molekularno-genetskih lastnosti razlikujemo pet glavnih tipov raka jajčnika: serozni karcinom visoke stopnje malignosti (70%), endometrioidni karcinom (10%), svetlocelični karcinom (10%), mucinozni karcinom (3%) in serozni karcinom nizke stopnje malignosti (5%), ki predstavljajo večino vseh rakov jajčnika. Pet tipov raka jajčnika predstavlja pet različnih bolezni z različnimi epidemiološkimi lastnostmi, faktorji tveganja, prekuzorskimi lezijami, načini zasevanja, molekularnimi lastnostmi, odgovori na kemoterapijo in različno napovedjo poteka bolezni. Pravilna histopatološka diagnoza je pogoj za uspešno specifično zdravljenje. Novejše raziskave so ugotovile, da velika večina rakov, ki so veljali za primarne rake jajčnika (zlasti serozni, endometrioidni in svetlocelični), izvira iz jajcevoda ali endometrija in zajame jajčnik šele sekundarno. Napredek molekularne patologije je pomembno vplival na naše razumevanje bioloških lastnosti raka jajčnika in s tem tudi na način obravnave bolnic z rakom jajčnika.

UVOD

Epitelijski tumorji jajčnika so heterogena skupina neoplazem, ki jih glede na histološki tip delimo na serozne, mucinozne, endometrioidne, svetlocelične, prehodnocelične in ploščatocelične tumorje. Noben izmed naštetih histoloških tipov celic ni normalno prisoten v jajčniku, zato je dolgo veljalo, da je za nastanek raka jajčnika potrebna metaplazija epitelijskega tkiva na površini jajčnika. Epitelijske tumorje jajčnika nadalje delimo na benigne, mejno maligne in maligne, glede na stopnjo proliferacije epitelijskih celic, jedro atipijo in prisotnost oz. odsotnost invazije v stromo.

Za mejno maligne tumorje sta v primerjavi z benignimi tumorji značilni izrazitejša epitelijska proliferacija in jedrna atipija. V nasprotju z malignimi tumorji invazija v stromo ni prisotna, tumorji pa imajo mnogo boljšo prognozo od karcinoma jajčnika. Kljub odsotnosti invazije v stromo, se celice mejno malignega epitelijskega tumorja lahko implantirajo na površino peritoneja in redko (do 10%) lahko nato na peritoneju progredirajo v serozni karcinom nizke stopnje malignosti in infiltrirajo bližnja tkiva.

Maligni epitelijski tumorji (karcinomi/raki) so najpogostejši maligni tumorji jajčnika in predstavljajo 90% le teh. Čeprav tradicionalno govorimo o raku jajčnika kot eni entiteti, pa je rak jajčnika heterogena skupina različnih bolezni z različno morfologijo in različnimi biološkimi lastnostmi tumorja. V primerjavi z rakom dojke je rak jajčnika desetkrat manj pogost, kljub temu pa povezan z mnogo večjo umrljivostjo. Kar 75% rakov jajčnika namreč odkrijemo v napredovalem stadiju bolezni (stadij III), večina bolnic ima po zdravljenju z dopolnilno kemoterapijo in radioterapijo recidiv in večina zaradi bolezni tudi umre. V svetovnem merilu zaradi raka jajčnika vsako leto umre več kot 100 000 žensk, kar pomeni, da je rak jajčnika peti najpogostejši vzrok smrti žensk zaradi raka na zahodu. Možnosti učinkovitega zgodnjega odkrivanja še ni.

HISTOPATOLOŠKA KLASIFIKACIJA RAKA JAJČNIKA

Danes lahko na podlagi morfoloških, imunohistokemičnih in molekularnih lastnosti rak jajčnika razdelimo v pet glavnih podtipov: serozni karcinom visoke stopnje malignosti (70%), endometrioidni karcinom (10%), svetlocelični karcinom (10%), mucinozni karcinom (3%) in serozni karcinom nizke stopnje malignosti (do 5%) (Tabela 1). Pet glavnih podtipov predstavlja 98% vseh karcinomov jajčnika. Prepoznamo in diagnosticiramo jih na podlagi histološke slike. Nedvomno predstavljajo pet različnih bolezni, ki se med seboj razlikujejo glede na epidemiološke in genetske faktorje tveganja, prekursorske lezije, način zasevanja, molekularne dogodke v procesu onkogeneze, odgovor na kemoterapijo in glede na prognozo. V eri individualnega pristopa k zdravljenju raka, je pravilna histopatološka diagnoza osnova uspešnega zdravljenja. Odgovor na zdravljenje s kemoterapijo ni enak pri vseh tipih karcinomov. Odgovor na zdravljenje svetloceličnega karcinoma (15%) se pomembno razlikuje od odgovora na zdravljenje seroznega karcinoma visoke stopnje malignost (80%), kar pomeni slabše petletno preživetje bolnic s svetloceličnim karcinomom v primerjavi z bolnicami s seroznim karcinomom visoke stopnje malignosti v napredovalem stadiju bolezni (20% proti 30%).

Serozni karcinom visoke stopnje malignosti predstavlja več kot dve tretjini karcinomov jajčnika. Zlasti med kliniki se je zato uveljavila povsem neprimerna delitev raka jajčnika na dva tipa. V 'tip 1' uvrščajo endometrioidni, svetlocelični, mucinozni in serozni karcinom nizke stopnje malignosti, v 'tip 2' pa serozni karcinom visoke stopnje malignosti. Dejstvo je, da so tumorji iz skupine 'tip 1' klinično, morfološko in molekularno popolnoma različne bolezni, ki nimajo nobenih skupnih lastnosti. Delitev raka jajčnika v dva tipa je povsem

neustrezna in onemogoča razumevanje biologije in možnost napredka zdravljenja manj pogostih rakov jajčnika.

Čeprav možnosti mezotelijskega izvora raka jajčnika ni mogoče povsem izključiti, imamo danes prepričljive dokaze, da večina rakov izvira iz drugih medeničnih organov in da jajčnik zajamejo šele sekundarno. Številne raziskave so potrdile, da serozni karcinom visoke stopnje malignosti vznikne iz prekuzorske epitelijske lezije v distalnem fimbrialnem delu jajcevoda, endometrioidni karcinom in svetlocelični karcinom pa vznikneta iz atipične endometrioze.

SEROZNI KARCINOM

Danes vemo, da sta serozni karcinom visoke in nizke stopnje malignosti dva popolnoma različna tipa tumorja oziroma dve povsem različni bolezni. Serozni karcinom nizke stopnje malignosti je v večini primerov povezan s seroznim mejno maligno tumorjem, *KRAS* in *BRAF* mutacijami, ni pa povezan z mutacijami *TP53* ali *BRCA*. Prav nasprotno pa serozni karcinom visoke stopnje malignosti ni povezan s seroznim mejno malignim tumorjem, zanj značilne pa so mutacije genov *TP53* in *BRCA*.

SEROZNI KARCINOM VISOKE STOPNJE MALIGNOSTI

Je najpogostejši rak jajčnika in pri večini bolnic bolezen odkrijemo v napredovalem stadiju bolezni (80%).

Za histološko sliko sta značilni tako papilarna kakor tudi solidna rast z nakazanimi žleznimi strukturami. Tumorske celice so srednje velike, imajo hiperkromna jedra, med njimi so posamezne bizarne enojdrne celice s prominentnimi nukleoli (Slika 1). Jedra variirajo po velikosti, prisotne so številne mitoze. Večina tumorjev je imunohistokemično pozitivnih na p53, WT1 in p16. Proliferacijski označevalec Ki67 je visok. Dve tretjini tumorjev je pozitivnih tudi na estrogenski receptor (ER).

Tradicionalno teorijo, da serozni karcinom visoke stopnje malignosti nastane izključno iz epitelija na površini jajčnika ali epiteljskih inkluzijskih cist v jajčniku, je povsem omajala ugotovitev, da je tubarni serozni intraepiteljski karcinom (STIC) v distalnem delu jajcevoda najverjetnejša predstopnja seroznega karcinoma visoke stopnje malignosti pri bolnicah z *BRCA1* ali *BRCA2* mutacijo. Podobno kot serozni karcinom visoke stopnje malignosti, je tudi STIC difuzno in močno pozitiven na p53 in ima visok proliferacijski indeks Ki 67. Genetske analize so potrdile identične mutacije *TP53* v STIC in sočasnem karcinomu jajčnika, kar potrjuje monoklonalno populacijo celic in dokazuje, da je serozni epitelij jajcevoda mesto izvora večine seroznih karcinomov visoke stopnje malignosti, ki se klinično manifestirajo kot rak jajčnika. Vseeno pa implantacija epitelija iz jajcevoda v jajčnik (endosalpingioza) ali invaginacija mezotelija s površine jajčnika pojasnujeta izvor seroznega karcinoma jajčnika v primerih, kjer v jajcevodih ne najdemo STIC.

Številne natančne študije jajcevodov žensk z mutacijo *BRCA* po preventivni operativni odstranitvi adneksov so odkrile mikroskopska žarišča epitelijskih celic jajcevoda, ki so bile močno imunohistokemično pozitivne na p53, proliferacijski indeks Ki 67 pa je bil nizek. Takšna žarišča, ki so najpogostejša ravno v fimbrialnem delu jajcevoda, so poimenovali 'p53 signature' in najverjetneje predstavljajo najzgodnejši klon celic iz katerih nastane serozni karcinom visoke stopnje malignosti. Takšna žarišča lahko najdemo pri ženskah z ali brez mutacije *BRCA* enako pogosto. Mutacija *TP53* je zgodnji dogodek v procesu onkogeneze seroznega karcinoma visoke stopnje malignosti. Tudi *BRCA1* mutacija se pojavi zgodaj v razvoju tumorja, vsekakor kasneje kot mutacija *TP53*.

Ne glede na dejstvo, da večina seroznih karcinomov visoke stopnje malignosti ne vznikne v samem jajčniku in izraz 'rak jajčnika' patogenetsko ni ustrezen, pa je tumorska masa v jajčniku pravilo v veliki večini primerov. Makroskopsko vidna tumorska masa je le redko prisotna v jajcevodu zato je malo verjetno, da v jajcevodu vzniknejo prav vsi serozni karcinomi visoke stopnje malignosti. Po dogovoru v večini primerov še vedno govorimo o raku jajčnika in ne raku jajcevoda, ker je tumorska masa pretežno omejena na jajčnik.

SEROZNI KARCINOM NIZKE STOPNJE MALIGNOSTI

Serozni karcinomi nizke stopnje malignosti so redki in predstavljajo do 5% raka jajčnika. Pogosto je ob karcinomu tudi serozni mejno maligni tumor zato najverjetneje predstavljajo napredovanje seroznega mejno malignega tumorja preko mikroinvazivnega v invazivni karcinom. Za razliko od bolnic z mejno malignim seroznim tumorjem z manjšimi žarišči invazivnega seroznega karcinoma nizkega malignega potenciala, ki imajo odlično prognozo, je potek bolezni bolnic z napredovalim seroznim karcinomom nizkega malignega potenciala manj ugoden.

Značilnosti histološke slike seroznega karcinoma nizke stopnje malignosti so mikropapilarna proliferacija tumorskih celic z unimorfnimi jedri, pretežno hialinizirana stroma in številna psamomska telesca (Slika 2).

Imunohistokemične lastnosti so podobne lastnostim seroznega karcinoma visoke stopnje malignosti. Pomembna razlika pa je v proliferacijskem označevalcu Ki67, ki je v seroznem karcinomu nizke stopnje malignosti precej nižji (2.5%) v primerjavi s seroznim karcinomom visoke stopnje malignosti (22.4%).

BRAF in *KRAS* mutacije so prisotne v seroznih karcinomih nizke stopnje malignosti v 38% oz. 19%. Serozni karcinomi nizke stopnje malignosti niso povezani z *BRCA* mutacijami.

MUCINOZNI KARCINOM

Mucinozni tumorji predstavljajo 10-15% vseh primarnih tumorjev jajčnika. Kar 80% je benignih, večina preostalih pa so mejno maligni mucinozni tumorji. Primarni mucinozni karcinomi jajčnika so redki in predstavljajo le 3 do 4% primarnih tumorjev jajčnika.

Mucinozni karcinomi lahko morfološko spominjajo na pilorično sluznico želodca, intestinalno ali endocervikalno sluznico. Izvor mucinoznih tumorjev jajčnika ni pojasnjen. Velik, unilateralen tumor je bolj verjetno primarni mucinozni karcinom jajčnika, zasevki so običajno manjši in bilateralni. Primarni serozni karcinomi so v večini primerov omejeni na jajčnik in ne zajamejo njegove površine ali peritoneja. Pogosto so heterogeni, v tumorju najdemo benigno, mejno maligno in maligno komponento. Mucinozne karcinome delimo v dve kategoriji: 'ekspanzivni' tip, brez očitne invazije v stromo, s tesno prilegajočimi se malignimi žlezami ali žlezami s kompleksno arhitekturo, z minimalno stromo, ki zajemajo področje večje od 10mm² (Slika 3) in 'infiltrativni' tip, z evidentno invazijo žlez, skupkov tumorskih celic ali posameznih tumorskih celic v stromo in dezmodoplastično stromalno reakcijo v področju invazije. Ekspanzivni tip ima v primerjavi z infiltrativnim tipom boljšo prognozo.

Primarni mucinozni tumorji jajčnika so večinoma pozitivni na imunohistokemični marker CK7 (80%), za razliko od kolo-rektalnih adenokarcinomov, ki so CK7 praviloma negativni. Številni tumorji (65%) so, podobno kot kolo-rektalni, pozitivni tudi na CK20, vendar pa je reakcija značilno le fokalna in šibka.

Genetski profil mucinoznega karcinoma je drugačen od profilov seroznega, endometrioidnega in svetloceličnega karcinoma. Zgodnji dogodek mucinozne tumorogeneze so mutacije v genu *KRAS*.

ENDOMETRIOIDNI KARCINOM

Endometrioidni karcinom jajčnika predstavlja 10 % vseh karcinomov jajčnika. Najpogosteje se pojavi pri ženskah v perimenopavzalnem obdobju, večino primerov pa odkrijemo v zgodnjem stadiju bolezni. Pogosto so bilateralni (28%) in povezani s sočasnim karcinomom endometrija (15-20%). Večinoma je endometrioidni karcinom jajčnika nizke stopnje malignosti in verjetno vznikne v žariščih atipične endometrioze. V 42% primerov lahko najdemo endometriozo v ipsilateralnem jajčniku ali drugje v mali medenici. Morfološko je enak kot endometrioidni karcinom endometrija. Ploščatocelična diferenciacija je prisotna v polovici vseh primerov (Slika 4). Nasprotno pa je endometrioidni karcinom visoke stopnje malignosti morfološko povsem enak seroznemu karcinomu visoke stopnje malignosti, pozitiven je na WT1, zelo podoben pa je tudi njegov genetski profil, kar govori v prid dejstvu, da endometrioidni karcinom visoke stopnje malignosti ni posebna vrsta karcinoma. Endometrioidni karcinomi so imunohistokemično

pozitivni na vimentin, CK7(97%), EMA, ER in progesteronske receptorje (PR), nekateri pa tudi na CK 20 (13%)

Predstopnja endometrioidnega karcinoma in svetloceličnega karcinoma jajčnika je atipična endometrioza. Atipična endometrioza je prisotna ob endometrioidnem karcinomu ali svetloceličnem karcinomu v tretjini primerov, v endometriozi in karcinomu pa najdemo tudi skupne genetske alteracije.

Novejše raziskave so odkrile mutacije z AT- bogate interaktivne domene gena 1A (ARID1A) tako v endometrioidnem in svetloceličnem karcinomu kakor tudi v atipični endmetriozi. ARID1A je tumor supresorski gen in kodira protein BAF250, ki ima ključno vlogo v remodeliranju kromatina. Najpogostejše somatske mutacije v endometrioidnem karcinomu jajčnika so mutacije β -catenina (CTNNB1) in gena PTEN. V primerjavi z endometrijskim endometrioidnim karcinomom ima endometrioidni karcinom jajčnika podobno frekvenco mutacij β -catenina kot endometrijski toda nižjo stopnjo mikrosatelitne nestabilnosti in mutacij gena PTEN. CTNNB1 mutacije so povezane z ugodnejšo prognozo.

Endometrioidni karcinomi so najpogostejši karcinomi jajčnika pri bolnicah s sindromom hereditarnega nepolipoznega raka širokega črevesa. Po podatkih iz literature je pogostnost mikrosatelitne nestabilnosti pri bolnicah z endometrioidnim karcinomom jajčnika 12.5% do 19%.

Simultani karcinom telesa maternice in jajčnika se pojavlja v 15-20% tumorjev jajčnika in približno 5% tumorjev telesa maternice. V večini primerov sta oba tumorja endometrioidnega tipa.

SVETLOCELIČNI KARCINOM

Svetlocelični karcinom predstavlja približno 10% kacinomov jajčnika. Bolezen se običajno manifestira v stadiju 1 ali 2. Redko so bilateralni. Kadar jih odkrijemo v napredovalem stadiju, imajo slabo prognozo. Podobno kot endometrioidni karcinomi, so povezani z atipično endometrioza.

Histološko prepoznamo svetlocelični karcinom po značilnih arhitekturnih in citoloških lastnostih. Za tumor so značilne številne kompleksne papilarne strukture, bazalni membrani podoben material, ki se širi v centralne dele papilarnih struktur, hialina telesca in izrazito svetla citoplazma tumorskih celic (Slika 5).

Imunohistokemično so tumorji pozitivni na HNF-1 β (90%) ter večinoma negativni na ER in WT1 (95%). Hepatocitni nuklearni faktor -1 β (HNF-1 β) je v svetloceličnih tumorjih jajčnika prekomerno izražen. Je transkripcijski faktor, ki pospešuje sintezo glikogena in se izraža v srednji do pozni sekretorni fazi, gestacijskem endometriju, atipični endometriozi in svetloceličnem karcinomu. HNF-1 β regulira več specifičnih genov celic svetloceličnega karcinoma, med ostalimi tudi gen za annexin4, ki je odgovoren za rezistenco na paclitaxel.

HNF-1 β igra eno izmed ključnih vlog v patogenezi in bioloških lastnostih svetloceličnega karcinoma.

Zadnje raziskave so potrdile, da ima približno polovica svetloceličnih karcinomov mutacije gena *ERIDIA*. Raziskovalci so ugotovili, da so bile v endometriozni tik ob karcinomu prisotne enake mutacije, ni pa jih bilo v oddaljenih žarščih endometrioze. Ugotovitve pričajo, da se inaktivacija gena *ARIDIA* pojavi zelo zgodaj v procesu maligne transformacije endometrioze. *BRCA* mutacij v svetloceličnem karcinomu niso dokazali.

ZAKLJUČEK

Več kot 98% raka jajčnika predstavlja pet glavnih histoloških tipov: serozni karcinom visoke stopnje malignosti, svetlocelični karcinom, endometrioidni karcinom, mucinozni karcinom in serozni karcinom nizke stopnje malignosti. Histološki tipi imajo značilno morfolgijo in imunohistokemične lastnosti na podlagi katerih jih lahko zanesljivo diagnosticiramo. Predstavljajo pet različnih bolezni, ki se med seboj razlikujejo glede na faktorje tveganja, molekularno-genetske lastnosti in glede na odgovor na zdravljenje s kemoterapijo. Pravilna histološka opredelitev vrste karcinoma je ključna za uspešno zdravljenje.

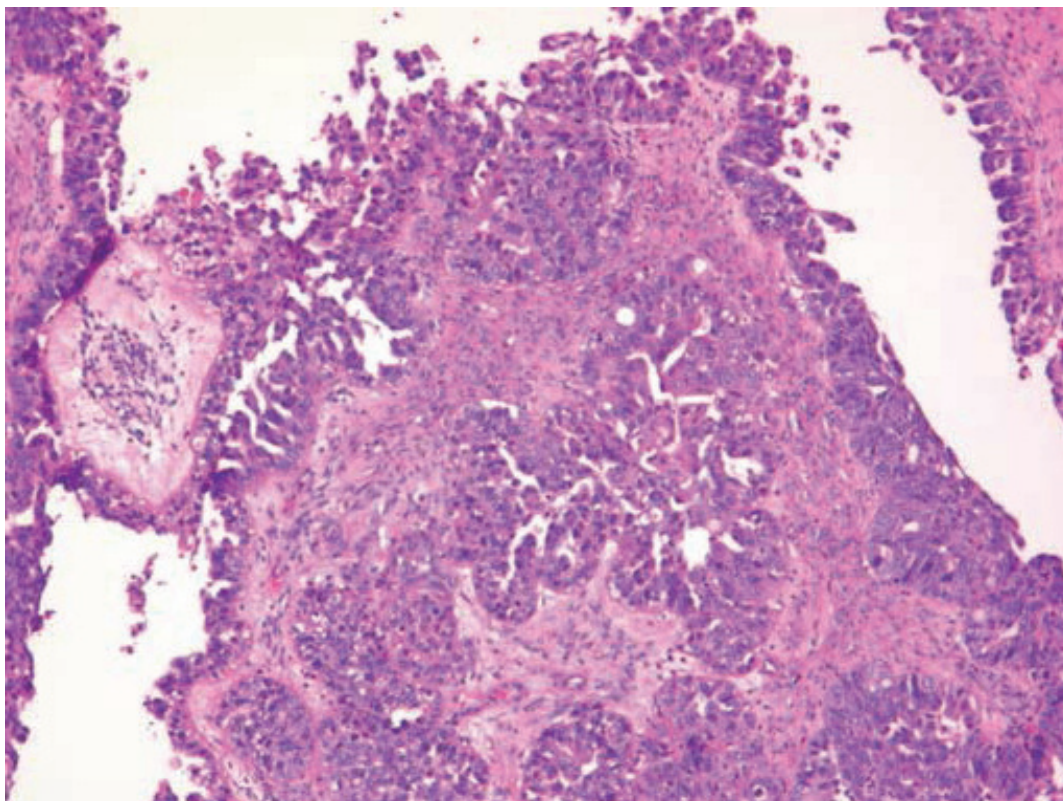
Vse več prepričljivih dokazov potrjuje, da velika večina seroznih karcinomov visoke stopnje malignosti vznikne v distalnem delu jajcevoda, kljub temu pa možnosti njihovega nastanka iz mezotela na površini jajčnika ni mogoče definitivno izključiti. Odkritje prekursorske lezije – seroznega tubarnega intraepiteljskega karcinoma (STIC) v distalnem delu jajcevoda odpira povsem nove možnosti preventivnega zdravljenja. Preventivna odstranitev jajcevodov in ohranitev jajčnikov lahko prepreči nastanek raka jajčnika hkrati pa se izognemo neželenim stranskim učinkom zaradi zgodnje menopavze.

Čeprav je endometriozna v osnovi benigna bolezen, pa ima tudi nekatere lastnosti malignomov kot sta metastatski potencial in monoklonalnost. Medtem ko je incidenca malignih tumorjev, ki vzniknejo v endometriozni, minimalna, pa je incidenca endometrioze pri ženskah z rakom jajčnika precej višja. Raziskave so potrdile, da je atipična endometriozna predstopnja v razvoju endometrioidnega in svetloceličnega karcinoma jajčnika.

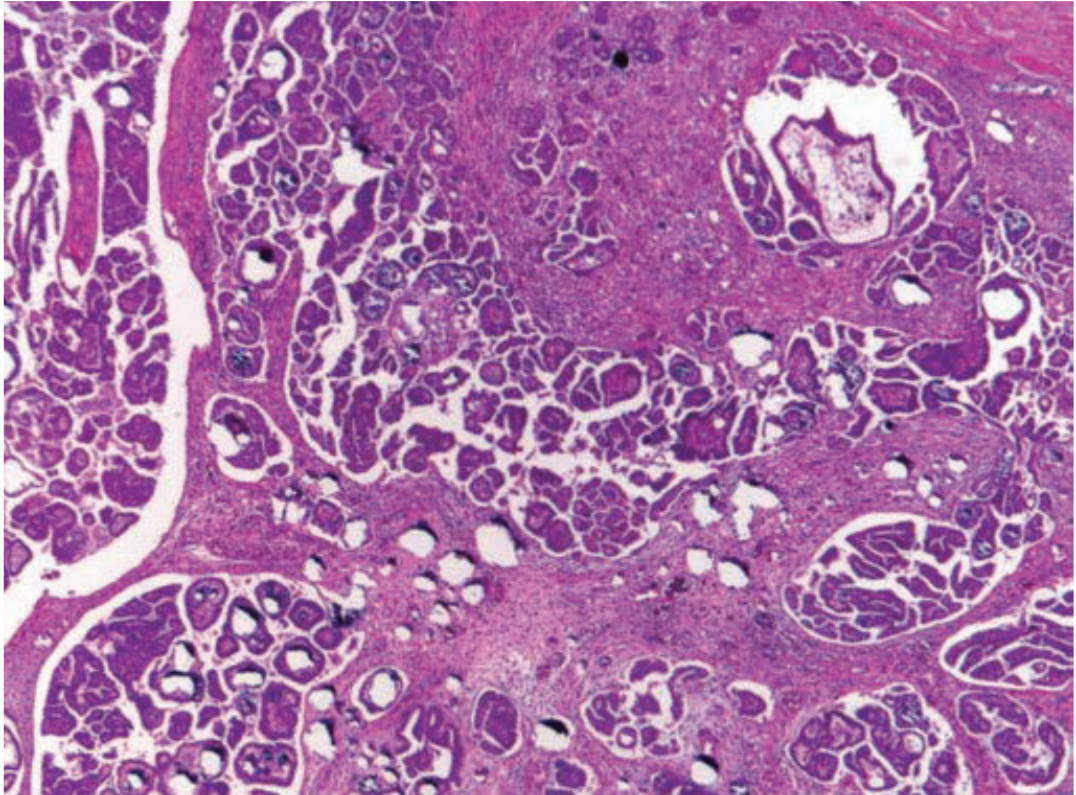
Tabela 1: *Klinične in molekularne lastnosti petih najpogostejših tipov raka jajčnika*

	HGSC	LGSC	MC	EC	CCC
Faktorji tveganja	BRCA1/2	?	?	HNPCC	?
Prekurzorska lezija	STIC	serozni mejno mlg. tu	Cistadenom/mejno mlg. tu?	Endometrioza	Endometrioza
Mutacije	<i>BRCA, p53</i>	<i>BRAF, KRAS</i>	<i>KRAS, HER2</i>	<i>PTEN, ARID1A</i>	<i>HNF, ARID1A</i>
Kemosenzitivnost	visoka	srednja	nizka	visoka	nizka
<u>Napoved</u>	slaba	vmesna	dobra	dobra	vmesna

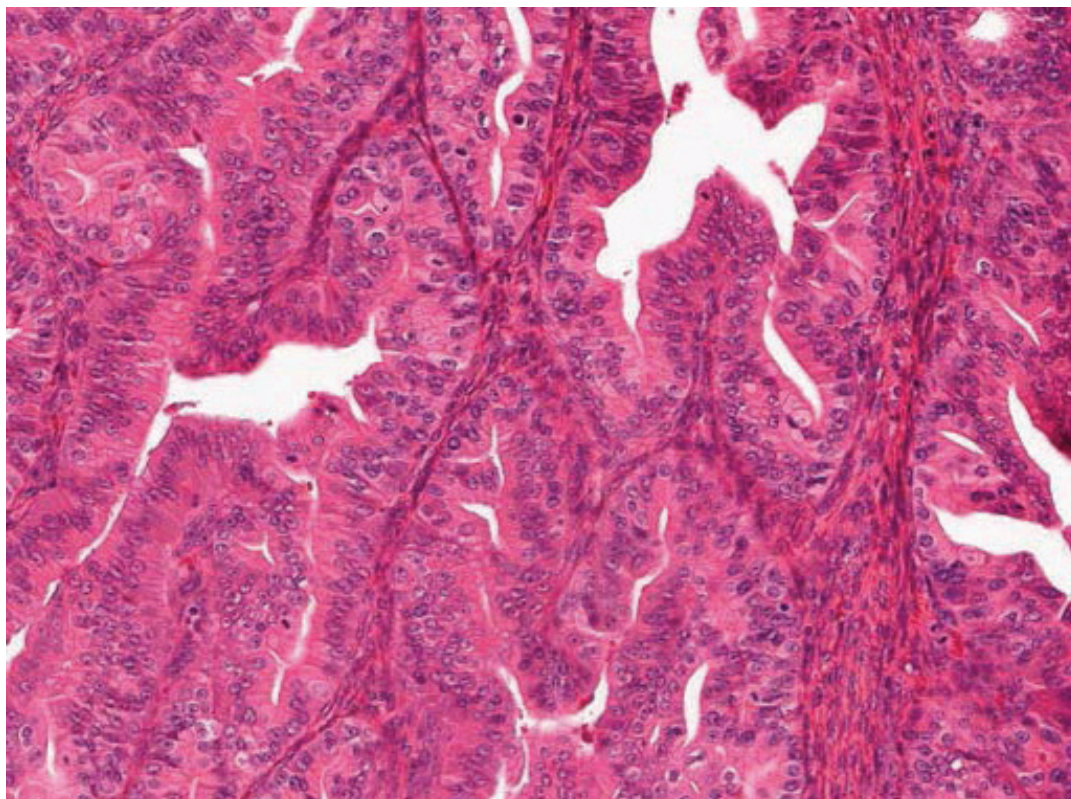
HGSC: serozni karcinom visokega gradusa, **LGSC:** serozni karcinom nizkega gradusa, **MC:** mucinozni karcinom, **EC:** endometrioidni karcinom, **CCC:** svetlocelični karcinom, **HNPCC:** hereditarni ne polipozni kolorektalni karcinom, **STIC:** serozni tubarni intraepitelijski karcinom.



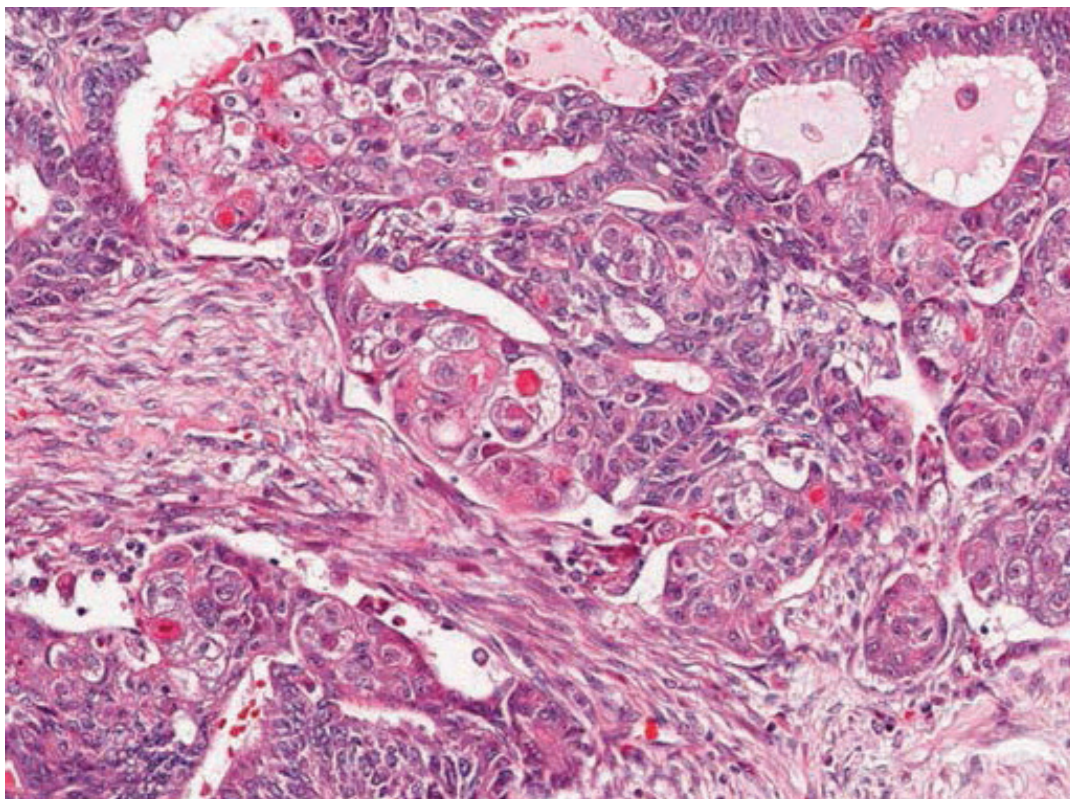
Slika 1: Serozni karcinom visoke stopnje malignosti



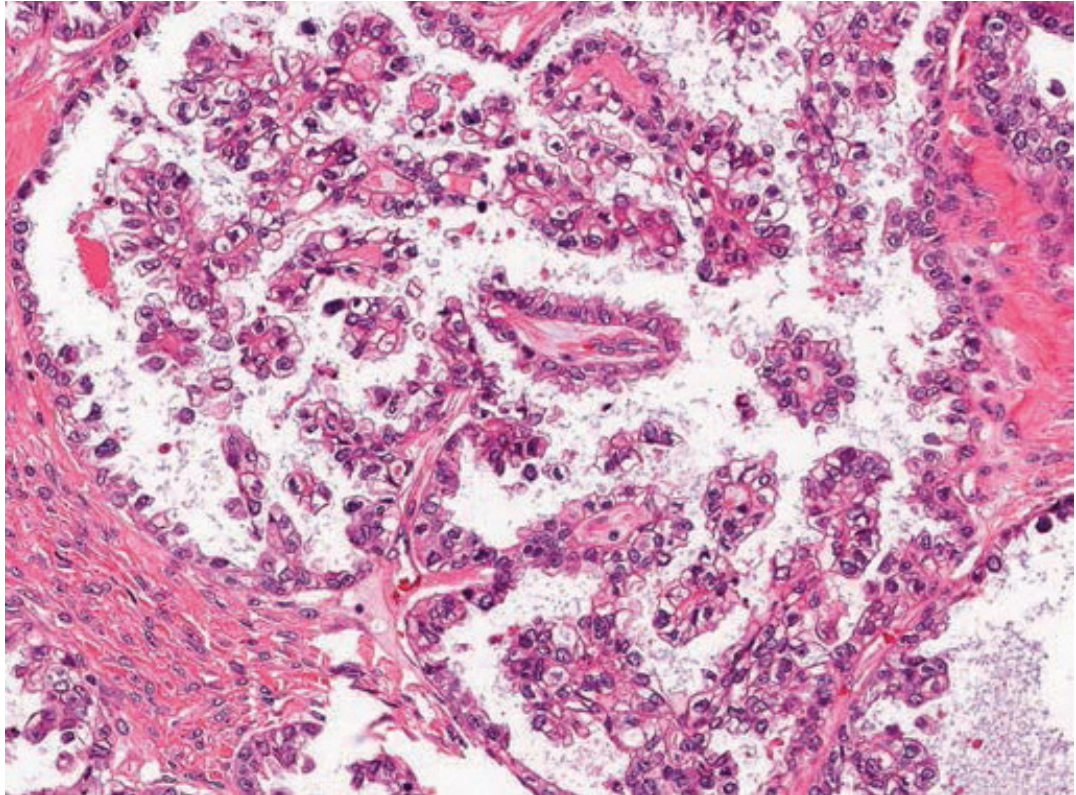
Slika 2: Serozni karcinom nizke stopnje malignosti



Slika 3: Mucinozni karcinom



Slika 4: Endometrioidni karcinom



Slika 5: Svetlocelični karcinom

LITERATURA

1. Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington S, Young RH, eds. WHO Classification of tumours of female reproductive organs. 4th Edition. Lyon France: IARC Press; 2014. WHO Classification of tumors.
2. Clarke BA, Gilks B. Ovarian carcinoma: recent developments in classification of tumor histological subtype. Canadian Journal of Pathology. Fall 2011.
3. Pratt J. Ovarian carcinomas: five distinct diseases with different origins, genetic alternations, and clinicopathological features. Virchows Arch 2012; 460: 237-49.
4. Kurman RJ, Shin IM. The origin and pathogenesis of epithelial ovarian cancer: a proposed unifying theory. Am J Surg Pathol 2010; 34: 433-43.
5. Medeiros F, Muto MG, Lee Y et al. The tubal fimbria is a preferred site for early adenocarcinoma in women with familial ovarian cancer syndrome. Am J Surg Pathol 2006; 30: 230-36.
6. Folkins AK, Jarboe EA, Saleemuddin A et al. A candidate precursor to pelvic serous cancer (p53 signature) and its prevalence in ovaries and fallopian tubes from women with BRCA mutations. Gynecol Oncol 2008; 109: 168-73.

7. Singer G, Oldt R, Cohen Y et al. Mutations in BRAF and KRAS characterize the development of low grade ovarian serous carcinoma. *J Nat Cancer Inst* 2003; 95: 484-86.
8. Singer G, Stohr R, Cope L et al. Patterns of p53 mutations separate ovarian serous borderline tumors and low and high-grade carcinomas and provide support for a new model of ovarian carcinogenesis. *Am J Surg Pathol* 2005; 29: 218-24.
9. Norquist BM, Garcia RL, Allison KH et al. The molecular pathogenesis of hereditary ovarian carcinoma: alternations in the tubal epithelium of women with BRCA1 and BRCA2 mutations. *Cancer* 2010; 116: 5261-271.
10. Catusus L, Bussaglia E, Rodriguez I et al. Molecular genetic alternations in endometrioid carcinomas of the ovary: Similar frequency of beta-catenin abnormalities but lower rate of microsatellite instability and PTEN alternations than in uterine endometrioid carcinomas. *Hum Pathol* 2004; 35: 1360-368.
11. Palacios J, Gamallo C, Mutations in the beta-catenin gene (CCTNNB1) in endometrioid ovarian carcinomas. *Cancer Res* 1998; 58:1344-347.
12. Wiegand KC, Shah SP, Al-Agha OM et al. ARID1A mutations in endometriosis-associated ovarian carcinomas. *N Engl J Med* 2010; 363:1532-543.

Borut Kobal, Branko Cvjetičanin

Kirurško zdravljenje epitelnega raka jajčnikov (ERJ), ocena resektabilnosti

POVZETEK

Standardno zdravljenje vseh oblik raka jajčnika je kirurška odstranitev tumorja in njegovih zasevkov, ki ji sledi sistemsko zdravljenje s citotoksično kemoterapijo. Vloga kirurškega zdravljenja je ključna pri doseganju preživetja bolnic z epitelnim rakom jajčnika (ERJ). Kirurški pristop omogoča postavitev diagnoze, oceno stadija in citoredukcijo. Glede na relativno homogenost sistemskega zdravljenja predstavlja popolna kirurška odstranitev tumorja (kompletna citoredukcija) pomembno spremenljivko, s katero lahko pomembno vplivamo na izhod zdravljenja. Standard kirurškega zdravljenja pri epitelnem raku jajčnika je tako čim bolj popolna odstranitev tumorja in zasevkov ne glede na lokacijo. Citoredukcijo opredelimo kot optimalno kadar ostanek bolezni ne presega 1 cm, v zadnjem obdobju pa kirurško zdravljenje teži k popolni citoredukciji brez s prostim očesom vidnih ostankov rakastega tkiva, ki daje najboljše rezultate preživetja. Danes v kirurškem zdravljenju raka jajčnika ločujemo standardno, radikalno in ultraradikalno kirurško zdravljenje, pri čemer slednje vključuje različne postopke resekcij v zgornjem abdomnu. Ultraradikalno kirurško zdravljenje je smiselno kadar z njim dosežemo optimalno ali popolno citoredukcijo, drugače z njim samo povečujemo peri in post operativno obolevnost, ki ima za posledico odlog sistemskega zdravljenja.

Zaradi visoke peri-operativne obolevnosti, ki jo predstavlja primarna citoreduktivna kirurgija, se lahko pri izbranih bolnicah odločimo za neoadjuvantno kemoterapijo in intervalno citoreduktivno kirurgijo. Dosedanji rezultati zdravljenja z neoadjuvantno kemoterapijo in intervalno citoredukcijo pri neselektivnem izboru bolnic kažejo na slabši izhod preživetja v primerjavi z bolnicami, ki so imele primarno kompletno citoredukcijo. Tovrstni pristop je tako v prvi vrsti namenjen strogo izbrani populaciji bolnic (bolnice s primarnim peritonealnim karcinomom, oziroma z ustrežno oceno nerektabilnosti). Ocena resektabilnosti tako predstavlja, poleg bolničine splošne kondicije, pomemben dejavnik v načrtovanju kirurškega posega pri ERJ. Poleg slikovnih neinvazivnih metod lahko vključimo med pred-operativne postopke tudi laparoskopijo, s katero predvsem definiramo obsežno karcinozo seroze in mezenterija ozkega črevesa, ki sta kirurško nerektabilni, kar lahko spremeni strategijo zdravljenja.

Kirurško zdravljenje predstavlja najpomembnejši del zdravljenja epitelnega raka jajčnika, saj ob popolni citoredukciji dosežemo najboljše rezultate preživetja. Doseganje popolne

citoredukcije zahteva pri napredovalih oblikah radikalni ali celo ultraradikalni kirurški pristop, kar v naših pogojih predstavlja sodelovanje z abdominalnimi kirurgi. Zato je prvi pogoj kirurškega zdravljenja ERJ, da se poseg opravi v ustreznem terciarnem centru.

UVOD

Rak jajčnikov ima najslabšo prognozo in povzroča največjo umrljivost med ginekološkimi raki, predvsem na račun odkritja bolezni v napredovalem stadiju. Letno za rakom jajčnika zbolijo v svetu skoraj 250.000 žensk, z letno incidenco 6,6/100.000. V Sloveniji je bila ocenjena povprečna starostno standardizirana incidenčna stopnja za leto 2012 13,8/100.000.

V zadnjih desetih letih se, kljub razvoju operativnih tehnik in novih zdravil oz. uporabi kombiniranega zdravljenja, preživetje bolnic z rakom jajčnikov ni pomembno izboljšalo. Eden od vzrokov je v heterogenosti izvora celic iz katerih izhaja (epitelni, stromalni, germinativni), drugi pa v heterogenosti napredovale bolezni. 80% vsega raka jajčnika je epitelnega izvora, med njimi s 75% prevladuje High grade serozni karcinom (HGSC), ki ga praviloma odkrijemo v kasnem stadiju in ima najslabšo prognozo. Tudi veljavna zadnja revizija FIGO klasifikacije iz leta 2013 ne uspeva v popolnosti določiti vseh oblik razširjene bolezni. V skladu s klasifikacijo uvrščamo stadij I in II v zgodnji rak jajčnika, stadij III –IV pa v napredovali rak jajčnika,

Standardno zdravljenje vseh oblik epitelnega raka jajčnika je kirurška odstranitev jajčnikov, jajcevodov, maternice, trebušne mrežnice, peče, pelvičnih in paraortnih bezgavk, ter prizadetega peritoneja oz. vseh v trebuhu vidnih zasevkov, ki ji sledi sistemsko zdravljenje s citotoksično kemoterapijo. Vloga kirurškega zdravljenja je ključna pri doseganju preživetja bolnic z epitelnim rakom jajčnika (ERJ). Kirurški pristop omogoča postavitev diagnoze, oceno stadija in citoredukcijo. Glede na relativno homogenost sistemskega zdravljenja predstavlja popolna kirurška odstranitev tumorja (kompletna citoredukcija) pomembno spremenljivko s katero lahko pomembno vplivamo na izhod zdravljenja

KIRURGIJA PRI TUMORJIH JAJČNIKA

Glede na odsotnost specifičnih metod za presejanje ali zgodnje odkrivanje raka jajčnika, je pristop k diagnostiki in zdravljenju tako benignih kot malignih tumorjev jajčnika vedno kirurški. Z njim postavimo diagnozo in, v primeru malignosti, ocenimo stadij bolezni.

Kirurška postavitev diagnoze je praviloma metoda izbora še posebej v začetni fazi bolezni, ko lahko gastrointestinalne tumorje tako primarne kot metastatske zamenjamo z zgodnjim ERJ. Slikovne preiskave (UZ, CT, MRI, PET) so le v diagnostično pomoč. Transvaginalna ali transabdominalna punkcija tumorskih mas ni priporočljiva zaradi potencialnega razvoja tumorskih celic v trebušno votlino.

Ocena napredovanja bolezni (angl. staging) je še posebej pomembna pri zgodnji obliki bolezni saj usmerja nadaljne zdravljenje in prognozo. Na podlagi celovite ocene napredovanja bolezni najdemo okultno bolezen pri tretjini bolnic z zgodnjim ERJ. Ključni intraoperativni elementi ocene napredovanja bolezni so pri raku jajčnika:

- mediana laparotomija ali laparoskopija,
- inspekcija in palpacija tkiv in organov v mali medenici in abdomnu,
- inspekcija in palpacija parakoličnih lož in diafragme,
- aspiracija proste tekočine ali izpirka za citološke analize,
- odvzemi biopsij iz peritoneja Douglasovega prostora, veziko plike-uterine, stranskih sten medenice, parakoličnih lož, obeh hemi-diafragm ter z vseh najdenih sumljivih mest,
- pri odstranitvi tumorja moramo odstraniti tudi velik del infundibulo-pelvičnega ligamenta,
- pelvična in paraaortna limfadenektomija,
- omentektomija,
- v primeru mucinskih tumorjev tudi apendektomija.

PRINCIPI KIRURŠKEGA ZDRAVLJENJA - CITOREDUKTIVNA KIRURGIJA

Standard kirurškega zdravljenja pri epitelnem raku jajčnika je čim bolj popolna odstranitev tumorja in zasevkov ne glede na lokacijo. Z njo omogočamo odstranitev tumorskih mas, zmanjšanje ascitesa pri napredovali obliki ERJ, odstranitev zasevkov in slabo prekrvljenih tkiv, ki lahko omogočajo kemorezistentno bolezen in spreminjamo tumorjevo mikrookolje z namenom izboljšati učinek zdravljenja s kemoterapijo. Med prvimi, ki so uvedli princip maksimalne odstranitve tumorja pri ERJ je bil leta 1968 Munnell s sodelavci, Griffiths pa je med prvimi dokazal pomembno izboljšanje preživetja pri ostanku bolezni manjšem od 1,5 cm. Od tu dalje velja da je citoredukcija optimalna kadar ostanek bolezni ne presega 1 cm , v zadnjem obdobju pa kirurško zdravljenje teži k popolni citoredukciji brez s prostim očesom vidnih ostankov rakastega tkiva, ki daje najboljše rezultate preživetja. Delež bolnic, pri katerih lahko dosežemo popolno citoredukcijo je med 25% in 85%. Tako širok razpon pogojujejo definicija popolne citoredukcije, usposobljenost kirurške ekipe, kondicija bolnic in nenazadnje biologija bolezni.

KIRURŠKO ZDRAVLJENJE: ZGODNJI ERJ

Približno 30% bolnic z ERJ bo imelo bolezen odkrito v zgodnjem stadiju (stadij I-II), omejeno na jajčnik ali malo medenico. Primarni pristop k zdravljenju zgodnjega ERJ 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 ERJ odstranimo slepič. Na

podlagi celovite ocene napredovanja bolezni, predvsem medenične in paraaortne limfadenektomije, bo vsaj 20-25% bolnic imelo višji stadij bolezni.

KIRURŠKI POSTOPKI PRI OHRANJANJU RODNOSTI.

Okrog 8% bolnic z ERJ zbolijo pred 35 letom starosti in pred zaključeno rodnostjo. Kirurški konservativni postopki obsegajo enostransko adnektomijo za FIGO stadij 1 (stadij IA – IC) in ekcizijo makroskopske bolezni iz medenice pri stadiju IIA ter celovito oceno napredovanja bolezni, ob ohranitvi maternice in z boleznijo neprizadetih adneksov. Tako pri mlajših bolnicah lahko ohranimo fertiliteto.

Kadar histološki izvid predhodne operacije (npr. adnektomije ali enukleacije ovarijske ciste) govori za zgodnji ERJ, lahko zamejitveno operacijo opravimo laparoskopsko, ne da bi s tem ogrozili radikalnost samega posega.

NAPREDOVALI EPITELNI RAK JAJČNIKA

Kirurško zdravljenje pri napredovalem raku jajčnika sledi principu popolne primarne citoredukcije.

Danes v kirurškem zdravljenju raka jajčnika ločujemo standardno kirurško zdravljenje, ki obsega histerektomijo, adnektomijo, kompletno omentektomijo, appendektomijo, odstranitev povečanih pelvičnih in lumboaortnih bezgavk in delno peritonektomijo; radikalno kirurško zdravljenje pri kateri 'enbloc' odstranimo maternico z adneksi in rektosigmo ter pripadajočim medeničnim peritonejem; ter ultraradikalno kirurško zdravljenje ki zajema najmanj enega od naštetih postopkov : radikalno peritonektomijo z resekcijo diafragme, resekcijo jeter, repa pankreasa, odstranitev vranice in resekcije črevesja ali želodca.

Trenutno v literaturi ni zanesljivih dokazov, da ultraradikalna kirurgija doprinese k izboljšanju preživetja bolnic, vendar vsi podatki kažejo na izboljšanje preživetja pri doseženi kompletni citoredukciji. Ugotovili so, da velikost ostanka nad 2 cm ne korelira s preživetjem, tako da kadar ostanka ne moremo zmanjšati pod to mejo, nadaljni kirurški napori, predvsem tisti ki povečujejo peri-operativno obolevnost, niso smiselni. Ultraradikalna kirurgija je tako smiselna, če z njo dosežemo optimalno oziroma kompletno citoredukcijo. Poročajo, da lahko z ultraradikalnimi kirurškimi postopki dosežemo kompletno citoredukcijo pri približno 25% bolnic z napredovalim ERJ.

PRINCIP NEOADJUVANTNE KEMOTERAPIJE IN INTERVALNE CITOREDUKTIVNE KIRURGIJE

Zaradi visoke peri-operativne 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 uvrščamo bolnice s spremljajočimi boleznimi neprimerne za obsežnejšo kirurgijo ter tiste pri katerih na podlagi slikovnih preiskav ali laparoskopske ocene doseganje optimalne ali popolne citoredukcije ni možno .

Dosedanji rezultati zdravljenja z neoadjuvantno kemoterapijo in intervalno citoredukcijo pri neselektivnem izboru bolnic kažejo na slabši izhod preživetja v primerjavi z bolnicami, ki so imele primarno kompletno citoredukcijo vendar boljšo kvaliteto življenja in podobno ali nekoliko boljše preživetje v primerjavi z bolnicami po primarni nepopolni kirurški citoredukciji. S tem pristopom sicer zmanjšamo peri-operativno obolevnost in potrebo po radikalnejših kirurških posegih vendar se srečujemo s problemi toksičnosti kemoterapije in pojavu rezistence na platino ter vrednotenju citoredukcije. Ocena intervalne popolne citoredukcije ni enaka primarni popolni citoredukciji, zaradi učinkov kemoterapije. Tovrstni pristop tako ostaja inferioren napram primarnemu kirurškemu zdravljenju, razen v strogo izbrani populaciji bolnic (bolnice s primarnim peritonealnim karcinomom, oziroma z ustrežno oceno neresektibilnosti), kar je domena kliničnih raziskav.

OCENA RESEKTABILNOSTI

V težnji doseganja kompletne citoredukcije se pred kirurgom postavljajo številne ovire. K optimalnemu izhodu poleg splošne kondicije bolnice vpliva tudi obsežnost bolezni, predvsem v zgornjem abdomnu, prizadetost diafragme, jeter in mezenterija črevesja. Predoperativne neinvazivne slikovne preiskave ne dajejo vedno zadovoljive informacije o karcinozi seroze ozkega črevesja in mezenterija. Številni avtorji so tako vključili med predoperativne postopke tudi laparoskopijo, s katero so želeli izboljšati oceno resektabilnosti. Znan je točkovalni sistemi Fagotti-jeve, predoperativno laparoskopijo pa uporabljamo tudi v UKC Ljubljana. Z njo predvsem definiramo obsežno karcinozo seroze in mezenterija ozkega črevesa, ki sta kirurško neresektibilni. Prve analize selekcije teh bolnic za neodjuvantno kemoterapijo in intervalno citoreduktivno kirurgijo pričakujemo v naslednjem letu.

ZAKLJUČEK

Kirurško zdravljenje predstavlja najpomembnejši del zdravljenja epitelnega raka jajčnika, saj ob popolni citoredukciji dosegamo najboljše rezultate preživetja. Doseganje popolne citoredukcije zahteva pri napredovalih oblikah radikalni ali celo ultraradikalni kirurški pristop, kar v naših pogojih predstavlja sodelovanje z abdominalnimi kirurgi. Zato je prvi pogoj kirurškega zdravljenja ERJ, da se poseg opravi v ustreznem terciarnem centru. Invazivna diagnostika z laparoskopijo ter neoadjuvantna kemoterapija in odložena citoredukcija je smiselna pri bolnicah z primarno inoperabilno obliko bolezni, pri kateri kirurško ni mogoče doseči vsaj optimalne, če že ne kompletne citoredukcije. V izbranih

primerih začetnega ERJ pri mlajših bolnicah lahko kirurško zdravljenje prilagodimo ohranitvi fertilitnosti.

LITERATURA

1. Brislow 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.
2. 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.
3. Le T, Fought 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.
4. 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;100(6):790-805.
5. Griffiths CT. Surgical resection of tumor bulk in the primary treatment of ovarian carcinoma. National Cancer Institute monograph. 1975; 42:101-4.
6. du Bois A, et al.: Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials: by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Natlonaux Pour les Etudes des Cancers de l'Qvaire (GINECO). *Cancer* 2009; 115(6): 1234-44.
7. 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.
8. 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. 2006 ;(Suppl 1):S161-S192,.
9. de Jong D, Eijkemans MJ, Lie Fong S, Gerestein 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.
10. Harter P, du Bois A, Hahmann Vt, et al: Surgery in recurrent ovarian cancer. The Arbeitsgerneinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO) DESKTOP (WAR trial, *Ann Surg Oncol.* 2006;13:1702-1710,.
11. Hauspy J, Covens A. Cytoreductive surgery for recurrent ovarian cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2007;19(1):15-21.
12. Yulan R, Rong J, Sheng Y, et al. Radical surgery versus standard surgery for primary cytoreduction of bulky stage IIIC and IV ovarian cancer; an observational study. *BMC Cancer.* 2015; 15 : 583.-95

13. Ang C, Chan KKL, Bryant A, Naik R, Dickinson HO. Ultra-radical (extensive) surgery versus standard surgery for optimal cytoreduction of advanced epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database System Rev.* 2014;4: CD007697.
14. Petrillo M, Vizzielli G, Fanfani F, Gallotta V, Cosentino F, Chiantera V, Legge F, Carbone V, Scambia G, Fagotti A. Definition of a dynamic laparoscopic model for the prediction of incomplete cytoreduction in advanced epithelial ovarian cancer: Proof of a concept. *Gynecol Oncol.* 2015 ;139(1):5-9.
15. 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.
16. 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.

Erik Škof

Primarno sistemsko zdravljenje raka jajčnikov

Epitelijski rak jajčnikov, rak jajcevodov in primarni peritonealni serozni karcinom (PPSC) imajo enak kliničen potek in enako sistemsko zdravljenje, zato so vsi obravnavani enako.

Sistemsko zdravljenje pri epitelijskem raku jajčnikov, jajcevodov in PPSC uporabljamo v sklopu primarnega zdravljenja ali pri zdravljenju recidivne bolezni.

V Tabeli 1 prikazujemo citostatske sheme, ki jih uporabljamo v primarnem zdravljenju raka jajčnikov, jajcevodov ali PPSC.

Tabela 1: Primarno sistemsko zdravljenje raka jajčnikov, jajcevodov ali PPSC

Primarno sistemsko zdravljenje	Citostatske sheme
	Paklitaksel + karboplatin +/- bevacizumab
	PLD* + karboplatin
	Docetaksel + karboplatin
	Karboplatin

* PLD – pegiliran liposomalni doksorubicin

Primarno sistemsko zdravljenje:

- Pooperativno (adjuvantno)
- Predoperativno (neoadjuvantno), kateri nato sledi kirurško zdravljenje
- Paliativno sistemsko zdravljenje

POOPERATIVNO (ADJUVANTNO) SISTEMSKO ZDRAVLJENJE

Adjuvantno sistemsko zdravljenje se priporoča pri večini bolnic z epitelijskim rakom jajčnikov (izjema je le G1 karcinom FIGO IA ali IB). Raziskave so pokazale, da dosežemo največji odstotek kliničnih in patoloških kompletnih odgovorov na zdravljenje s kemoterapijo, ki vključuje preparate platine in paklitaksela. Leta 2003 je bila objavljena

raziskava (1), ki je pokazala, da je kombinacija paklitaksela in karboplatina enako učinkovita z manj neželenimi učinki kot kombinacija paklitaksela in cisplatina, zato je postala kombinacija paklitaksela (175mg/m² – 3 urna infuzija) in karboplatina (AUC 5-7) standardno zdravljenje v primarnem zdravljenju epiteljskega raka jajčnikov. Običajno bolnice prejmejo 6-8 ciklusov, aplikacija ciklusa je vsakih 21 dni.

Leta 2013 je bila objavljena metaanaliza dveh randomiziranih raziskav (2), v katerih so primerjali kombinacijo PLD in karboplatina s kombinacijo paklitaksela in karboplatina v primarnem sistemskem zdravljenju bolnic z epiteljskim rakom jajčnikov. Rezultati so pokazali, da med skupinama ni bilo statistično značilnih razlik v preživetju brez napredovanja bolezni (HR 1.01; 95% CI 0.85–1.19), niti v celokupnem preživetju (HR 0.94; 95% CI 0.78-1.13). V kombinaciji PLD in karboplatina je bilo značilno več anemije stopnje 3 ali 4 (RR 2.74; 95% CI 1.54-4.88) in trombopenije stopnje 3 ali 4 (RR 8.09; 95% CI 3.93-16.67), medtem ko je bilo značilno manj alopecije stopnje 2 (RR 0.09; 95% CI 0.06-0.14) in nevropatije stopnje 3 ali 4 (RR 0.09; 95% CI 0.01-0.66). Med skupinama ni bilo statistično značilnih v deležu bolnic, ki so predčasno zaključile zdravljenje zaradi neželenih učinkov (RR 1.30; 95% CI 0.98-1.74).

Kontraindikacije za kombinacijo paklitaksela in karboplatina – slabo splošno stanje zmogljivosti (PS \geq 3 po WHO), pomembna sočasna obolenja (srčno popuščanje, ishemična bolezen srca, nevropatija, itd.), neobvladljiva preobčutljivost na zdravila, visoka biološka starost bolnic. Alternativa paklitakselu je lahko docetaxel 75mg/m². V poštevh prihaja tudi monoterapija s karboplatinom AUC 5-7, predvsem pri bolnicah s slabim splošnim stanjem zmogljivosti. Pri bolnicah, kjer je aplikacija paklitaksela kontraindicirana oz. ni možna, prihaja v poštevh kombinacija pegiliranega liposomalnega doksorubicina (PLD) 30mg/m² in karboplatina AUC 5, 6 ciklusov, aplikacija ciklusa je vsakih 28 dni.

V letu 2011 sta bili objavljeni raziskavi Raziskavi GOG 218 (3) in ICON 7 (4), ki sta pokazali, da je dodatek bevacizumaba k standardni kemoterapiji s paklitakselom in karboplatinom pri bolnicah v prvem zdravljenju raka jajčnikov značilno podaljšal preživetje brez ponovitve bolezni – v raziskavi GOG 218 za 4 mesece (14 mesecev proti 10 mesecev; HR 0.7, p<0.0001), v raziskavi ICON 7 pa za 2 meseca (19 mesecev proti 17 mesecev, HR 0.87, p<0.039). V obeh raziskavah med skupinama ni bilo statistično značilnih razlik v celokupnem preživetju bolnic. Na osnovi rezultatov teh dveh raziskav je bilo dne 24.7. 2013 s strani Zavoda za Zdravstveno Zavarovanje (ZZZS) odobreno financiranje zdravljenja z bevacizumabom v kombinaciji s paklitakselom in karboplatinom za prvo linijo zdravljenja napredovalega (FIGO klasifikacija: stadij III B, III C in IV) epiteljskega raka jajčnikov, jajcevodov ali primarnega peritonealnega karcinoma. Priporočljiv odmerek bevacizumaba je 15mg/kg/3 tedne, trajanje zdravljenja: 15 mesecev.

NEOADJUVANTNO SISTEMSKO ZDRAVLJENJE:

Rak jajčnikov je pogosto odkrit v napredovalnem stadiju (FIGO IIIC in IV). V primeru, da radikalna odstranitev tumorja po mnenju kirurga ni možna, oziroma bolnice niso sposobne za kirurško zdravljenje, prihaja v poštev zdravljenje z neoadjuvantno kemoterapijo. Vloga in pomen zdravljenja z neoadjuvantno kemoterapijo zaenkrat ni povsem dorečena.

Leta 2010 je bila objavljena raziskava EORTC 55971 (5), v katero je bilo vključenih 670 bolnic z napredovalim rakom jajčnikov (stadij FIGO IIIC ali IV). Bolnice so bile randomizirane v skupino s primarno kirurgijo ali v skupino z neoadjuvantno kemoterapijo. Rezultati so pokazali, da zdravljenje z neoadjuvantno kemoterapijo ni inferiorno v primerjavi s primarno kirurgijo – med skupinama ni bilo razlik v celokupnem preživetju (29 mesecev proti 30 mesecev; HR 0.98), prav tako ni bilo razlik v preživetju brez napredovanja bolezni (12 mesecev v obeh skupinah; HR 1.01). Pri bolnicah, ki so bile zdravljene z neoadjuvantno kemoterapijo je bilo manj zapletov v postoperativnem obdobju. Najpomembnejši prognostični dejavnik je bila radikalnost operacije (brez makroskopskega ostanka) v obeh skupinah.

Leta 2013 so bili predstavljeni rezultati raziskave CHORUS (6), v katero je bilo vključenih 550 bolnic z napredovalim rakom jajčnikov (FIGO IIIC ali IV), ki so bile randomizirane v skupino s primarno kirurgijo ali v skupino z neoadjuvantno kemoterapijo. Med skupinama ni bilo statistično značilnih razlik v celokupnem preživetju (22.8 mesecev proti 24.5 mesecev; HR 0.87), niti v preživetju brez napredovanja bolezni (10 mesecev proti 12 mesecev). V skupini z neoadjuvantno kemoterapijo je bil večji delež bolnic, pri katerih je bila dosežena maksimalna citoredukcija (35% proti 15%), manj je bilo tudi postoperativnih zapletov.

V neoadjuvantnem zdravljenju najpogosteje uporabljamo kombinacijo paklitaksela in karboplatina. Po 3-6 ciklusih neoadjuvantne kemoterapije sledi intervalna operacija z namenom maksimalne citoredukcije (po možnosti brez makroskopskega ostanka), kateri nato sledi še postoperativno sistemsko zdravljenje.

Intraperitonealna kemoterapija ali HIPEC (heated intraperitoneal chemotherapy) se uporablja le izjemoma.

PALIATIVNO SISTEMSKO ZDRAVLJENJE:

Uporabljamo enake sheme citostatskega zdravljenja. Namen zdravljenja je lajšanje simptomov in boljša kvaliteta življenja.

LITERATURA

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.

Aleš Vakselj, Merlo Sebastjan

Kirurško zdravljenje ponovitve raka jajčnikov, jajcevodov ali peritonealnega karcinoma

Zdravljenje recidivov raka jajčnikov (ali jajcevodov ali PPSC) temelji v glavnem na sistemskem zdravljenju s kemoterapijo. Uporablja se več kombinacij citostatikov.

V določenih primerih pa ima mesto tudi kirurško zdravljenje.

Zmanjšanje tumorske mase je cilj operativnega posega tako pri primarnem kot sekundarnem zdravljenju. Zato obstoja več vzrokov. Zmanjšanje volumna tumorja poveča njegovo občutljivost na kemoterapijo ker odstranimo velike, slabo prekrvljene tumorje. Do velikosti približno 2 cm angiogeneza še sledi rasti tumorja, kasneje nič več. Nastanek spontanah mutacij in rast kemorezistentnih fenotipov tumorskih celic je večja v velikih tumorjih.

Pri primarni operaciji je cilj doseči optimalno citoredukcijo in sicer ostanek manj kot 1 cm velikih tumorjev v trebušni votlini, še boljši cilj pa je operacij brez makroskopskega ostanka tumorjev po kirurškem posegu (1).

Izraz sekundarna citoredukcija je star že več kot 30 let. Pomeni kirurški poseg s ciljem zmanjšanja tumorske mase po določenem času (bolezni prosti interval – v angleščini DFI (disease free interval)) po končanem primarnem zdravljenju.

Kriteriji za operativni poseg, postavljeni na konferenci leta 1998 (2) so:

- bolezni prosti interval več kot 12 mesecev (kar pomeni, da gre za bolezen občutljivo na preparate platine)
- ocena zmožnosti operacije brez makroskopskega ostanka s predoperativnimi preiskavami
- dober splošni status bolnice (WHO 0,1)
- mlajše bolnice

Te kriterije je potrdila tudi DESKTOP OVAR študija, objavljena leta 2006 (3). Iz rezultatov je razvidno, da je sekundarna citoredukcija uspešna le pri bolnicah, kjer so lahko odstranili recidiv bolezni brez makroskopskega ostanka. Če je bil po operaciji viden ostanek bolezni izboljšanja preživetja ni bilo, ne glede na velikost ostanka, tudi če je ostala le milimetrski karcinoza (4).

Po opravljenem operativnem posegu vedno sledi še sistemsko zdravljenje, ki vsebuje preparate platine, zato je pomemben čas brez bolezni po končanem primarnem zdravljenju.

Pri načrtovanju zdravljenja ponovitve ovarijskega karcinoma na konziliju upoštevamo določene kriterije. Optimalna kandidatka za sekundarno kirurško citoredukcijo je mlajša bolnica s solitarno lezijo, manjšo od 5 cm, brez ascitesa (5). Ascites pomeni že zelo verjetno prisotnost peritonealne karcinoze. Bolezni prosti interval pa naj bi bil več kot leto dni (6).

Pri načrtovanju terapije sta obvezni preiskavi CT trebuha in PET – CT (ta nam da podatke o številu večjih solitarnih lezij, drobne karcinoze pa ne pokaže).

Največkrat operiramo bolnice z recidivom bolezni v slepem koncu vagine. Operativni poseg zajema odstranitev tumorja v slepem koncu vagine, skoraj vedno z »en-blok« resekcijo rektosigme. Sledi postoperativna kemoterapija (7).

Po podatkih iz literature se pri bolnicah z odstranjeno solitarno lezijo poveča srednje preživetje za več kot 50% (40 mesecev) glede na bolnice z multiplimi lezijami (19 mesecev).

ZAHVALA

Avtorja se zahvalujeta specializantoma ginekologije in porodništva Maji Krajec, dr.med. in Gregorju Vivodu, dr.med. za pomoč pri pripravi prispevka.

LITERATURA

1. Harter P, du Bois A. , The role of surgery in ovarian cancer with special emphasis on cytoreductive surgery for recurrence. *Curr Opin Oncol.* 2005, 17 (5): 505-14.
2. Berek JS, Trope C, Vergote I. Surgery during chemotherapy and at relapse of ovarian cancer. *Ann Oncol.* 1999; 10 (1): 3-7.
3. Harter P, du Bois A, Harmann M et al. Surgery in recurrent ovarian cancer: the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO) DESKTOP OVAR trial. *Ann Surg Oncol.* 2006; 13(12): 1702-10.
4. Harter P, Harmann M, Lueck HJ et al. Surgery for recurrent ovarian cancer: role of peritoneal carcinomatosis: exploratory analysis of the DESKTOP I Trial about risk factors, surgical implications, and prognostic value of peritoneal carcinomatosis. *Ann Surg Oncol.* 2009; 16(5): 1324-30.
5. Chi DS, McCaughty K, Diaz JP et al. Guidelines and selection criteria for secondary cytoreductive surgery in patients with recurrent, platinum-sensitive epithelial ovarian carcinoma. *Cancer.* 2006; 106(9): 1933-9.

6. Grundlund B, Lundvall L, Christensen IJ et al. Surgical cytoreduction in recurrent ovarian carcinoma in patients with complete response to paclitaxel-platinum. *Eur J Surg Oncol.* 2005; 31(1): 67-73.
7. Zang RY, Li ZT, Tang J et al. Secondary cytoreductive surgery for patients with relapsed epithelial ovarian carcinoma: who benefits? *Cancer.* 2004; 100(6): 1152-61.

Olga Cerar

Sistemsko zdravljenje ponovitve raka jajčnikov

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

1. Ponovitev >12 mesecev po zaključenem zdravljenju – bolezen občutljiva na platino
2. Ponovitev 6-12 mesecev po zaključenem zdravljenju – bolezen delno občutljiva na platino
3. Ponovitev < 6 mesecev od konca primarnega zdravljenja – bolezen rezistentna na platino
4. Progres med sistemskim zdravljenjem oz. recidiv <1 mesec od konca primarnega sistemskega zdravljenja – bolezen refraktarna na platino

V tabeli 1 prikazujemo citostatske sheme, ki jih uporabljamo pri zdravljenju ponovitve epiteljskega raka jajčnikov, jajcevodov ali PPSC.

Tabela 1: Sistemsko zdravljenje ponovitve raka jajčnikov, jajcevodov ali PPSC

Sistemsko zdravljenje ponovitve bolezni	Citostatske sheme	+/- bevacizumab*** +/- olaparib ****
Bolezen občutljiva na platino (PFI** > 12 mesecev)	PLD* + karboplatin Paklitaksel + karboplatin Gemcitabin + karboplatin Karboplatin	
Bolezen delno občutljiva na platino (PFI** 6-12 mesecev)	PLD* + trabectedin Paklitaksel + karboplatin PLD* + karboplatin Gemcitabin karboplatin Karboplatin	
Bolezen rezistentna/refraktarna na platino (PFI** < 6 mesecev)	PLD* Gemcitabin Paklitaksel Etoposid Docetaxel Topotekan,...	

* PLD – pegiliran liposomalni doksorubicin

** PFI – »platinum free interval«

*** bevacizumab se lahko priključi kemoterapiji v kolikor ni bil dodan v primarnem zdravljenju

**** olaparib je indiciran za samostojno vzdrževalno zdravljenje bolnic z mutacijo genov BRCA 1/2 po zaključenem zdravljenju s kemoterapijo s platino

BOLEZEN OBCUTLJIVA NA PLATINO

Leta 2003 je bila objavljena raziskava ICON 4/AGO-OVAR 2.2 (1), v katero je bilo vključenih 802 bolnic z recidivnim rakom jajčnikov >6 mesecev od zaključka primarnega zdravljenja. Bolnice so bile zdravljene s kombinacijo paklitaksela in preparatom platine ali s preparatom platine v monoterapiji. Bolnice, ki so bile zdravljene s kombinacijo paklitaksela in preparatom platine, so imele statistično značilno daljše celokupno preživetje kot bolnice, ki so bile zdravljene s preparatom platine v monoterapiji (29 mesecev proti 24 mesecev; HR 0.82 (95% CI 0.69-0.97), $p=0.02$), daljše je bilo tudi preživetje brez napredovanja bolezni (13 mesecev proti 10 mesecev; HR 0.76, $p=0.0004$). Pri bolnicah, ki so prejele kombinacijo dveh citostatikov je bilo značilno več nevropatije gradusa ≥ 2 (20% proti 1%) in alopecije (86% proti 25%). Omenjena raziskava je bila prva, ki je pokazala izboljšanje celokupnega preživetja pri recidivnem raku jajčnika pri bolnicah, ki so prejele kombinacijo dveh citostatikov. Kljub temu obstajajo številne kritike omenjene raziskave, kajti 30% bolnic, ki so bile vključene v raziskavo, predhodno ni bilo zdravljenih s taksani v sklopu primarnega zdravljenja raka jajčnikov.

Leta 2006 je bila objavljena raziskava AGO-OVAR (2), v katero je bilo vključenih 356 bolnic z recidivnim rakom jajčnikov >6 mesecev od zaključka primarnega zdravljenja. Bolnice so bile zdravljene s kombinacijo gemcitabina in karboplatina ali s karboplatinom v monoterapiji. Bolnice, ki so bile zdravljene s kombinacijo gemcitabina in karboplatina so imele statistično značilno daljše preživetje brez napredovanja bolezni kot bolnice, ki so bile zdravljenje s karboplatinom v monoterapiji (8.6 mesecev proti 5.8 mesecev; HR 0.72, $p=0.0031$). Med skupinama ni bilo razlik v celokupnem preživetju bolnic (18 mesecev proti 17.3 mesecev). Pri bolnicah, ki so bile zdravljene s kombinacijo je bilo značilno več nevtropenije gradusa 3-4 (71% proti 12 %) in trombocitopenije gradusa 3-4 (35% proti 11%). Tudi pri interpretaciji rezultatov te raziskave obstajajo številne kritike, ker veliko bolnic, ki so bile vključene v raziskavo, predhodno ni bilo zdravljenih s taksani v sklopu primarnega zdravljenja raka jajčnikov.

Leta 2010 je bila objavljena raziskava CALYPSO (3), v katero je bilo vključenih 976 bolnic z recidivnim rakom jajčnikov >6 mesecev po zaključenem primarnem ali sekundarnem zdravljenju raka jajčnikov, ki je vključevalo preparate platine in taksane. Bolnice so bile zdravljene s kombinacijo pegiliranega liposomalnega doksorubicina (PLD) in karboplatina ali kombinacijo paklitaksela in karboplatina. Bolnice, ki so bile zdravljene

s kombinacijo PLD in karboplatina so imele statistično značilno daljše preživetje brez napredovanja bolezni kot bolnice, ki so prejemale kombinacijo paklitaksela in karboplatina (11.3 mesecev proti 9.4 mesecev; HR 0.82, $p=0.005$). Leta 2012 so bili objavljeni končni rezultati raziskave CALYPSO (4), ki so pokazali, da med skupinama ni bilo razlik v celokupnem preživetju (33.0 mesecev proti 30.7 mesecev; HR 0.99, 95% CI 0.85-1.16). V skupini bolnic, ki so bile zdravljene s kombinacijo PLD in karboplatina je bilo statistično značilno manj prekinitev zdravljenja zaradi resnih neželenih učinkov (6% proti 15%), manj alopecije gradusa 2 (7% proti 84%), manj alergičnih reakcij (5.6% proti 18.8%) in manj senzorične nevropatije (4.9% proti 26.9%). Pri kombinaciji PLD in karboplatina je bilo več sindroma roka-noga gradusa 2-3 (12% proti 2%), več slabosti (35% proti 24%) in več mukozitisa gradusa 2-3 (14% proti 7%). Raziskovalci so zaključili, da je bilo zdravljenje s kombinacijo PLD in karboplatina povezano z manj neželenimi učinki kot zdravljenje s kombinacijo s paklitakselom in karboplatinom.

Leta 2012 je bila objavljena raziskava OCEANS (5), v katero je bilo vključenih 484 bolnic ≥ 6 mesecev po zaključenem primarnem zdravljenju raka jajčnikov. Bolnice so bile zdravljene s kombinacijo gemcitabina in karboplatin z ali brez dodatka bevacizumaba. Pri bolnicah, ki so prejemale bevacizumab je bilo statistično značilno daljše preživetje brez napredovanja bolezni (12.4 mesecev proti 8.4 mesecev; HR 0.48, log-rank $p<0.001$) in večji delež objektivnih odgovorov (78.5% proti 57.4%; $p<0.001$). Med skupinama ni bilo razlik v celokupnem preživetju. Pri bolnicah, ki so bile zdravljene z bevacizumabom je bilo značilno več arterijske hipertenzije gradusa 3 (17.4% proti 1%) in proteinurije (8.5% proti $<1\%$).

Na osnovi rezultatov raziskave CALYPSO (3,4) je kombinacija PLD in karboplatina pri nas trenutno standardno zdravljenje pri bolnicah z recidivnim ovarijskim karcinomom, ki je občutljiv na platino. Pri bolnicah, ki v sklopu primarnega zdravljenja niso bile zdravljene s taksani prihaja v poštev tudi kombinacija paklitaksela in karboplatina ali kombinacija gemcitabina in karboplatina. V primeru alergije na karboplatin uporabljamo kemoterapijo v monoterapiji, ki ne vsebuje platine.

Decembra 2014 je Evropska agencija za zdravila izdala dovoljenje za promet za zdravilo Lynparza (olaparib). Olaparib je prvo registrirano zdravilo iz skupine zdravil PARP inhibitorjev. Indicirano je za samostojno vzdrževalno zdravljenje odraslih bolnic z germinalno ali somatsko mutacijo genov BRCA 1/2, pri katerih je prišlo do ponovitve slabo diferenciranega seroznega epiteljskega raka jajčnikov, karcinoma jajcevodov ali primarnega peritonealnega seroznega karcinoma, občutljivega na platino, ki so v popolnem ali delnem odzivu na kemoterapijo na osnovi platine.

Olaparib je bil registriran na osnovi podanalize raziskave faze II (6), v kateri so pri bolnicah z mutacijo *BRCA* ($n = 136$), ki so prejemale olaparib ugotovili za 7 mesecev statistično značilno daljše preživetje brez napredovanja bolezni kot pri bolnicah, ki so prejemale placebo (11.2 meseca proti 4.3 mesece; HR 0.18, $p < 0,00001$). Med skupinama

bolnic ni bilo statistično značilne razlike v celokupnem preživetju (34.9 mesecev proti 31.9 mesecev; HR 0.73, $p=0.19$). Ob zdravljenju z olaparibom so opazali več utrujenosti, slabosti in anemije, vendar so bile težave večinoma blage. Najpogostejši neželeni učinki stopnje III-IV so bili utrujenost (7%), bruhanje (3%), slabost (1%), anemija (5%). Glede na to, da je 25% bolnic prejelo olaparib dve leti ali več, in da je bilo prekinitev zdravljenja zaradi sopojevov malo (le pri 9% bolnic), kaže na to, da je zdravljenje z olaparibom večinoma dobro prenosljivo. V Sloveniji trenutno še ni odobreno financiranje zdravljenja z zdravilom Lynparza s strani Zavoda za Zdravstveno Zavarovanje (ZZZS).

BOLEZEN DELNO OBČUTLJIVA NA PLATINO

V primeru, da pride do recidiva karcinoma jajčnikov 6-12 mesecev po zaključenem primarnem zdravljenju gre za semirezistentno bolezen na platino.

Leta 2010 je bila objavljena raziskava OVA-301 (7), v katero je bilo vključenih 672 bolnic z recidivnim ovarijskim karcinomom, ki so bile zdravljene s kombinacijo pegiliranega liposomalnega doksorubicina (PLD) in trabectedina ali s PLD v monoterapiji. Bolnice, ki so bile zdravljene s kombinacijo PLD in trabectedina so imele statistično značilno daljše preživetje brez napredovanja bolezni (7.3 mesece proti 5.8 mesecev; HR 0.79, $p=0.019$) in večji delež objektivnih odgovorov na zdravljenje (27.6% proti 18.8%, $p=0.008$) v primerjavi s PLD v monoterapiji. Pri bolnicah z recidivom >6 mesecev po zaključenem primarnem zdravljenju je bilo v skupini s PLD in trabectedinom statistično značilno daljše preživetje brez napredovanja bolezni (9.2 mesece proti 7.5 mesece, HR 0.73, $p=0.017$) in večji delež objektivnih odgovorov (35.3% proti 22.6%, $p=0.0042$), kot v skupini s PLD v monoterapiji. Pri bolnicah z recidivom <6 mesecev po zaključenem primarnem zdravljenju med skupinama ni bilo razlik v preživetju brez napredovanja bolezni in objektivnem odgovoru. Pri zdravljenju s kombinacijo PLD in trabectedina je bila pogostejša nevtropenija stopnje III-IV in povečanje transaminaz stopnje III-IV, ki pa so bile prehodne in ne-akumulativne. Pri zdravljenju s PLD v monoterapiji je bilo značilno več sindroma roka-noga in mukozitisa, kot pri kombinaciji PLD in trabectedina.

Leta 2011 so bili objavljeni rezultati celokupnega preživetja subpopulacije bolnic iz raziskave OVA-301, ki so imele bolezen, ki je bila semirezistentna na platino (8). Bolnice s semirezistentnim recidivnim ovarijskim karcinomom, ki so bile zdravljene s kombinacijo PLD in trabectedina so imele statistično daljše celokupno preživetje (13.3 mesecev proti 9.8 mesecev, HR 0.63, $p=0.0357$) od bolnic, ki so bile zdravljene s PLD v monoterapiji. V tej raziskavi so ugotovili tudi, da med skupinama ni bilo večjih razlik glede kasnejšega sistemskega zdravljenja, po zaključeni raziskavi OVA-301.

Na osnovi rezultatov raziskave OVA-301 (7) in kasnejše analize celokupnega preživetja pri bolnicah, ki so imele bolezen, semirezistentno na platino (8), se pri teh bolnicah priporoča zdravljenje s kombinacijo PLD in trabectedina, v kolikor sta obe zdravili na voljo oz. ni kontraindikacij za uporabo obeh zdravil. Na ta način se podaljša t.i. »platinum

free interval«, ki omogoča bolnicam večjo verjetnost odgovora na preparate platine ob naslednjem progresu bolezni. Pogosto imajo bolnice prisotno nevropatijo po predhodnjem zdravljenju s preparati platine, tako da je tudi v tem pogledu kombinacija PLD in trabectedina bolj primerna. V kolikor zdravljenje s PLD in trabectedinom ni možno pa prihaja v poštev zdravljenje po enakih principih, kot veljajo za bolezen, ki je občutljiva na preparate platine.

RAK JAJČNIKOV, KI JE REFRAKTAREN IN/ALI REZISTENTEN NA PLATINO:

V primeru refraktarne oz. na platino rezistentne bolezni se priporoča zdravljenje s citostatiki v monoterapiji, ki ne vključuje platine. Od citostatikov uporabljamo PLD, paklitaksel, gemcitabin, etoposid, docetaxel, topotekan, itd.

Verjetnost objektivnega odgovora na zdravljenje je le 10-20% (9-11). Pričakovano preživetje bolnic je manj kot 12 mesecev, zato je cilj zdravljenja izboljšati kvaliteto življenja. Med citostatiki ni večjih razlik v učinkovitosti, obstajajo pa razlike v neželenih učinkih. Zato je izbor citostatika odvisen glede na stanje bolnika (simptomi bolezni, sočasna obolenja). V primeru, da gre za G1 epitelijski karcinom, ki je hormonsko odvisen, prihaja v poštev zdravljenje s hormonsko terapijo (tamoksifen, letrozol, megestrol acetat) (12,13). Pričakovan odgovor na hormonsko terapijo je okoli 10%. Pri bolnicah prihaja v poštev tudi podporno, simptomatsko zdravljenje.

Leta 2012 je bila objavljena raziskava AURELIA (14), v katero je bilo vključenih 361 bolnic z rakom jajčnikov, rezistentnim na preparate platine. Bolnice so bile zdravljene z različnimi citostatiki (paklitaksel, topotekan ali pegiliran liposomalni doksorubicin (PLD)) z ali brez bevacizumaba. Pri bolnicah, ki so bile zdravljene z bevacizumabom je bilo statistično značilno večji delež objektivnih odgovorov (31% proti 13%), značilno daljše je bilo tudi preživetje brez napredovanja bolezni (7 mesecev proti 3 mesece; HR 0.48). Bolnice, ki so prejemale bevacizumab so imeli značilno več arterijske hipertenzije stopnje 3 (20% proti 7%) in proteinurije (11% proti 0.6%).

Na osnovi rezultatov raziskave OCEANS in AURELIA je bilo dne 21.11.2014 s strani Zavoda za Zdravstveno Zavarovanje (ZZZS) odobreno financiranje zdravljenja recidivnega raka jajčnikov, raka jajcevodov ali primarnega peritonealnega seroznega raka z bevacizumabom ob sistemski kemoterapiji, v kolikor niso prejele bevacizumaba v sklopu primarnega zdravljenja.

Intraperitonealna kemoterapija:

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

HIPEC (heated intraperitoneal chemotherapy):

V primeru, da gre po mnenju kirurga pri bolnicah za kirurško makroskopsko odstranljiv recidiv raka jajčnikov, ki je občutljiv na platino, prihaja v poštev pri izbranih bolnicah. Indikacija za HIPEC se sprejme na ginekološko-onkološkem konziliju.

LITERATURA

1. 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
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. Ledermann J, Harter P, Gourleya 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.
7. 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.
8. 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.
9. Gynecologic Oncology Group, Markman M, Blessing J, et al. Phase II trial of weekly paclitaxel (80 mg/m²) in platinum and paclitaxel-resistant ovarian and primary peritoneal cancers: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol.* 2006 Jun;101(3):436-40.
 10. 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.
 11. 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.
 12. Williams CJ. Tamoxifen for relapse of ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001;(1): CD001034.
 13. Gershenson DM, Sun CC, Iyer RB, et al. Hormonal therapy for recurrent low-grade serous carcinoma of the ovary or peritoneum. *Gynecol Oncol.* 2012 Jun;125(3):661-6.
 14. 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).

Helena Barbara Zobec Logar

Obsevanje pri raku jajčnikov

UVOD

Rak jajčnikov najpogosteje prizadene ženske v rodni dobi in ima med vsemi ginekološkimi raki največjo smrtnost. Večinoma se bolezen odkrije v napredovalem stadiju. Najpomembnejšo vlogo pri zdravljenju raka jajčnikov imata kirurško in sistemsko zdravljenje. V preteklosti je imelo obsevanje pomembnejšo vlogo, z uporabo novejših citostatikov pa se njegova vloga zmanjšuje. Rak jajčnikov je bolezen, ki je dobro občutljiva na sistemsko zdravljenje, na žalost pa se bolezen v visokem odstotku (približno v 50-70%) ponovi (1, 2). Z vsako ponovitvijo bolezni se uspešnost sistemskega zdravljenja zmanjšuje. Tako se obsevanje večinoma uporablja v zdravljenju napredovale bolezni, ko sta kirurško oziroma sistemsko zdravljenje izčrpana.

Obsevanje pri raku jajčnikov lahko razdelimo na dopolnilno (adjuvantno) obsevanje v sklopu primarnega zdravljenja raka jajčnikov, reševalno obsevanje ostanka bolezni (po primarnem zdravljenju ali ob ponovitvi bolezni) in paliativno obsevanje pri razširjenem raku jajčnikov.

DOPOLNILNO (ADJUVANTNO) OBSEVANJE

Rak jajčnikov sodi med tumorje, ki so občutljivi na obsevanje. V preteklosti je bilo obsevanje vključeno v primarno zdravljenje raka jajčnikov. V 50. letih prejšnjega stoletja je bilo obsevanje celega trebuha (abdominalna kopel) priključeno operativnemu zdravljenju (3). Obsevanje z abdominalno kopeljo se je pokazalo kot uspešno pri bolnicah z nizkim stadijem bolezni in minimalnim ostankom po operaciji. Tudi v naših smernicah za zdravljenje raka jajčnikov iz leta 2002 je bila podana možnost uporabe abdominalne kopeli v primeru mikroskopskega ostanka bolezni po operaciji in kontraindikacijah za sistemsko zdravljenje (4).

Z uporabo novih citostatikov z manjšo toksičnostjo in visokim odstotkom odgovorov na zdravljenje, se je uporaba obsevanja v primarnem zdravljenju praktično povsem opustila. Kljub temu je bilo na tem področju objavljenih nekaj zanimivih raziskav, podrobneje sta predstavljeni dve raziskavi (5, 6).

Sorbe je s sodelavci objavil prospektivno randomizirano raziskavo zdravljenja napredovalega raka jajčnikov stadija FIGO III pri 172 bolnicah, ki so po operaciji in uvodni kemoterapiji v primeru popolnega odgovora ali mikroskopskega ostanka bolezni,

prejele bodisi konsolidacijsko obsevanje celega trebuha ali pa nadaljevale zdravljenje s kemoterapijo. V primeru kompletne remisije brez mikroskopskega ostanka bolezni je bila statistično značilna razlika v preživetju brez ponovitve bolezni ("progression free survival"-PFS) boljša v obsevalni roki, v primeru mikroskopskega ostanka pa razlike v PFS med obema rokama ni bilo. V skupini bolnic, ki je prejela dodatno zdravljenje z obsevanjem, je bilo manj ponovitev bolezni in trend k podaljšanju celokupnega preživetja ($p=0.084$), a več zapletov zaradi zdravljenja (5). Z novejšimi tehnikami obsevanja (intenzitetno modulirajoče obsevanje-IMRT) je število teh zapletov manjše.

Na podlagi rezultatov te raziskave se poraja vprašanje ali lahko z dodatnim obsevanjem pri bolnicah z napredovalim rakom jajčnika (FIGO III) brez mikroskopskega ostanka po primarnem zdravljenju, zmanjšamo možnost za ponovitev bolezni in s tem vplivamo na preživetje. V teku je raziskava faze II OVAR-IMRT-02, ki vključuje bolnice z napredovalim rakom jajčnika stadija FIGO III (6). Kljub agresivnemu zdravljenju z operacijo in kemoterapijo se bolezen v tem stadiju pogosto ponovi prej kot v dveh letih. Zato ostaja 5-letno preživetje nizko (20-25%) (7-9). V tej raziskavi se bolnicam brez mikroskopskega ostanka po zaključenem primarnem zdravljenju priključi obsevanje (abdominalna kopel v skupni dozi 30 Gy, 1.5 Gy na frakcijo). Primarni cilj raziskave je toksičnost z uporabo IMRT obsevanja, sekundarni cilj pa vpliv na ponovitev bolezni in celokupno preživetje (6).

REŠEVALNO OBSEVANJE

Z lokaliziranim ostankom bolezni se lahko srečujemo v sklopu primarnega zdravljenja (ostanek po primarni kirurgiji in kemoterapiji) in pri ponovitvi bolezni, ko operativni poseg ni izvedljiv ali pa je po operaciji recidiva prisoten ostanek tumorja (nepopolna sekundarna citoredukcija). Pri ponovitvi bolezni je učinkovitost systemskega zdravljenja manjša. V primeru razvoja odpornosti na preparate platine, je število odgovorov na zdravljenje le še 10-20%. Dodatek reševalnega obsevanja (angl. salvage radiotherapy) na lokaliziran ostanek bolezni vpliva na boljše lokoregionalno kontrolo bolezni, verjetno tudi na boljše preživetje (10, 11). Ker je ostanek bolezni omejen, se lahko obseva z višjo dozo, ki lahko uniči tudi bolj odporne tumorske celice (Slika 1). V raziskavi Yahara et al., so bile vključene bolnice z lokalizirano ponovitvijo bolezni. Srednja doza na tumor ($\alpha/\beta=10$) je bila pri večini bolnic 60 Gy, stranski učinki pa blagi do zmerni (brez G3 toksičnosti).

Pri raku jajčnikov je pogosto mesto ponovitve in ostanka bolezni celotna trebušna votlina. Ker ostanek bolezni ni omejen, obsevanje z višjo celokupno dozo na celotno trebušno votlino in organe, ki se nahajajo v njej, zaradi toksičnosti takšnega zdravljenja ni izvedljivo. Obsevanje celotne trebušne votline je možno le do določene doze, običajno do celokupne doze 25-30 Gy, z nižjo dozo na frakcijo. Prav tako iz do sedaj objavljenih študij ni povsem jasno razvidna indikacija za uporabo abdominalne kopeli, saj so jo uporabljali tako pri bolnicah brez ostanka kot konsolidacijsko zdravljenje, kot pri tistih z

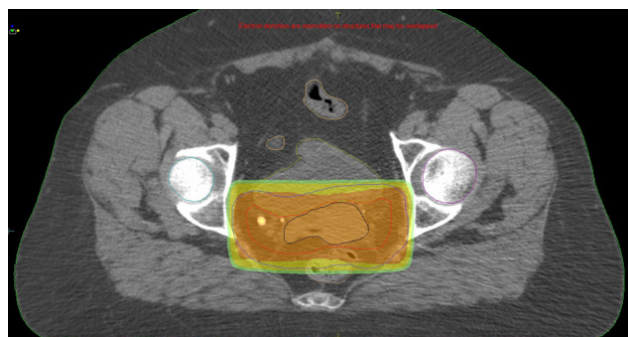
mikroskopskim ali makroskopskim ostankom bolezni, ne glede na to, da je doza, ki jo lahko prejme trebušna votlina in v njej ležeči organi ves čas enaka (3, 4, 5, 6, 12). Uporabo abdominalne kopeli z IMRT tehniko obsevanja pri ponovitvi bolezni je opisal Shetty v raziskavi faze II (12). Osem bolnic, ki sem jim je bolezen ponovila, je bilo zdravljenih z operacijo in kemoterapijo, temu pa je bilo priključeno obsevanje celega trebuha. Vključene so bile tako bolnice z majhnim ostankom po operaciji, kot tudi tiste, kjer odstranitev tumorja ni bila izvedljiva. Vse bolnice, ne glede na velikost ostanka, so prejele dozo 25 Gy, 1,5 Gy na frakcijo na celotno trebušno votlino in dodatek ("simultani boost") na medenico do 45 Gy, 1,8 Gy na frakcijo. Po srednjem času spremljanja 15-ih mesecev se je bolezen ponovila pri treh bolnicah, najizrazitejši so bili hematološki stranski učinki (G3 in G4) pri treh bolnicah (12).

PALIATIVNO OBSEVANJE

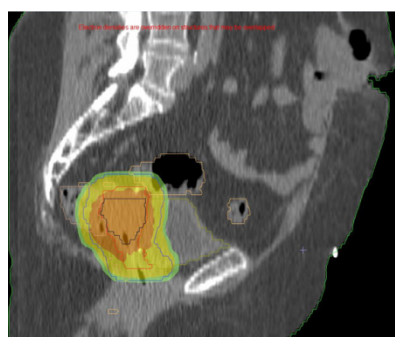
S tovrstnim obsevanjem imamo veliko izkušenj. Več raziskav potrjuje učinkovitost paliativnih doz obsevanja pri lajšanju simptomov, kot so na primer: bolečina, krvavitev iz nožnice, dispneja zaradi pritiska povečanih mediastinalnih bezgavk, lajšanje simptomov zaradi možganskih zasevkov, ipd. (Slika 2) (13-17). Celokupne doze obsevanja, ki se jih uporablja pri paliativnem obsevanju so nižje, ob višji dozi na posamično frakcijo obsevanja, odgovor pa se doseže v 70% ali več. V raziskavi Choan et al. je bila potrjena učinkovitost obsevanja pri zaustavljanju krvavitve v 88%, pri zmanjšanju bolečine pa v 65% (13).

ZAKLJUČEK

Pri primarnem zdravljenju raka jajčnikov z operacijo in kemoterapijo, zaenkrat ni trdnih dokazov o učinkovitosti dopolnilnega (adjuvantnega) obsevanja. Z reševalnim obsevanjem v primeru lokaliziranega ostanka bolezni izboljšamo lokalno kontrolo bolezni, morda tudi preživetje, a le v primeru obsevanja z višjo dozo. Paliativno obsevanje učinkovito zmanjšuje simptome kot sta krvavitev in bolečina.

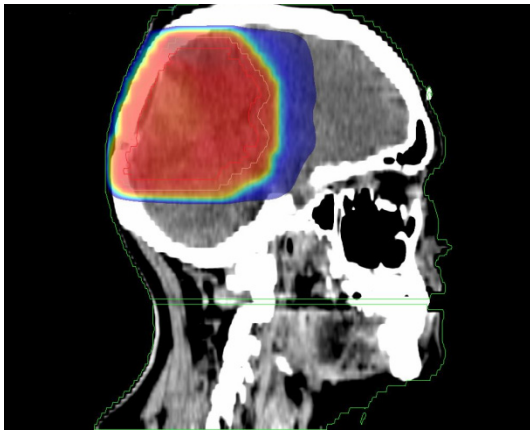


a)



b)

Slika 1. Obsevanje ostanka v slepem koncu nožnice z IMRT tehniko (a - transverzalna slika in b - sagitalna slika obsevalnega polja)



Slika 2. Paliativno obsevanje glave po operaciji možganskega zasevka

LITERATURA

1. Burke TW, Morris M. Secondary cytoreductive surgery for ovarian cancer. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1994; 21:167–78.
2. Gadducci A, Cosio S. Surveillance of patients after initial treatment of ovarian cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2009;71(1):43-52.
3. Dembo AJ, Bush RS, Beale FA, Bean HA, Pringle JF, Sturgeon J, et al. Improved survival following abdominopelvic irradiation in patients with a completed pelvic operation. *Am J Obstet Gynecol* 1979; 134, 793-800.
4. Stržinar V, Baškovič M, Bebar S, Cerar O, Fras AP, Koritnik K, et al. Ginekološki malignomi, Doktrina zdravljenja ginekoloških malignomov na Onkološkem inštitutu in Univerzitetni ginekološki kliniki. 3. revidirana izd. Ljubljana: Zveza slovenskih društev za boj proti raku, 2002.
5. Sorbe B. Consolidation treatment of advanced (FIGO stage III) ovarian carcinoma in complete surgical remission after induction chemotherapy: A randomized, controlled, clinical trial comparing whole abdominal radiotherapy, chemotherapy, and no further treatment. *Int J Gynecol Cancer* 2003; 13: 278-86.
6. Rochet N, Kieser M, Sterzing F, Krause S, Lindel K, Harms W, et al. Phase II study evaluating consolidation whole abdominal intensity-modulated radiotherapy (IMRT) in patients with advanced ovarian cancer stage FIGO III - The OVAR-IMRT-02 Study. *BMC Cancer* 2011; 28:11:41.
7. 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.

7. 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.
8. Cannistra SA, Bast RC Jr, Berek JS, Bookman MA, Crum CP, DePriest PD, et al: Progress in the management of gynecologic cancer: consensus summary statement. *J Clin Oncol* 2003, 21:129-132.
9. Lambert HE, Gregory WM, Nelstrop AE, Rustin GJ: Long-term survival in 463 women treated with platinum analogs for advanced epithelial carcinoma of the ovary: life expectancy compared to women of an age- matched normal population. *Int J Gynecol Cancer* 2004, 14:772-778.
10. Yahara K, Ohguri T, Imada H, Yamaguchi S, Kawagoe T, Matsuura Y, et al. Epithelial ovarian cancer: definitive radiotherapy for limited recurrence after complete remission had been achieved with aggressive front-line therapy. *J Radiat Res* 2013; 54, 322-9.
11. Brown AP, Jhingran A, Klopp AH, Schmeler KM, Ramirez PT, Eifel PJ. Involved-field radiation therapy for locoregionally recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2013; 130, 300-5.
12. Shetty UM, Shankar S, Engineer R, Chopra S, Gupta S, Maheshwari A, et al. Image-guided intensity-modulated whole abdominal radiation therapy in relapsed epithelial ovarian cancers: A feasibility study. *J Can Res Ther* 2013; 9: 17-21.
13. Choan E, Quon M, Gallant V, Samant R. Effective palliative radiotherapy for symptomatic recurrent or residual ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2006; 102: 204-209.
14. Firat S, Erickson B. Selective irradiation for the treatment of recurrent ovarian carcinoma involving the vagina or rectum. *Gynecol Oncol* 2001; 80: 213-220.
15. Corn BW, Lanciano RM, Boente M, Hunter WM, Ladazack J, Ozols RF. Recurrent ovarian cancer. Effective radiotherapeutic palliation after chemotherapy failure. *Cancer* 1994; 74: 2979-2983.
16. Tinger A, Waldron T, Peluso N, Katin MJ, Dosoretz DE, Blitzer PH, et al. Effective palliative radiation therapy in advanced and recurrent ovarian carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51: 1256-1263.
17. Teckie S, Makker V, Tabar V, Alektiar K, Aghajanian C, Hensley M, et al. Radiation therapy for epithelial ovarian cancer brain metastases: clinical outcomes and predictors of survival. *Radiat Oncol* 2013; 8: 36.

Mateja Krajc, Astrid Djurišić

Dedni rak jajčnikov in onkološko genetsko svetovanje in testiranje na Onkološkem inštitutu Ljubljana

POVZETEK

Rak jajčnikov se lahko pojavlja v sklopu različnih dednih sindromov. Ocenjuje se, da je 10 - 15 % rakov jajčnikov posledica podedovane genske okvare. Med dednimi sindromi v smislu raka se rak jajčnikov najbolj pogosto pojavlja v sklopu dednega sindroma raka dojke in/ali jajčnikov ter sindroma dednega nepolipoznega raka debelega črevesa in danke (Lynch sindrom). Pri vseh bolnicah z rakom jajčnikov je zato zelo pomembno natančno preveriti družinsko anamnezo in aktivno iskati nosilke mutacij ter njihovim svojcem ponuditi genetski posvet in testiranje. Obravnava pacientov in njihovih svojcev na Onkološkem inštitutu Ljubljana poteka v okviru multidisciplinarne obravnave.

Nosilci podedovanih genskih okvar lahko na podlagi genskega izvida informirano soodločajo o preventivnih ukrepih glede na njihovo ogroženost za rake, ki so povezani v določen dedni sindrom. Tako lahko določene rake povezane v te dedne sindrome pri nosilcih preprečujemo oziroma jih odkrivamo v nižjih stadijih in načrtujemo usmerjeno sistemsko in kirurško zdravljenje glede na genski izvid.

UVOD

Samo štiri leta po odkritju *BRCA1* in *BRCA2* genov, ko so dodatni dokazi potrdili, da so za večino dednih rakov dojke in jajčnikov odgovorne mutacije v teh genih, smo tudi na Onkološkem inštitutu Ljubljana že leta 1999 začeli z raziskovalnim projektom, katerega cilj je bil vzpostavitev učinkovitega sistema za odkrivanje nosilcev mutacij in ustrezno svetovanje glede preventivnih ukrepov.

Naše izkušnje in izkušnje drugih držav so pokazale, da ima pravočasno odkrivanje nosilcev mutacij v *BRCA1* in 2 genih velik pomen za preprečevanje in zgodnje odkrivanje dednih oblik raka dojke in jajčnikov ter prostate pri moških. Zato je bilo gensko testiranje in svetovanje leta 2008 uvrščeno med redne dejavnosti Onkološkega inštituta Ljubljana. Dejavnost od začetka vključuje multidisciplinarni pristop k obravnavi bolnikov, kar zagotavlja primerno in kakovostno obravnavo

pacientov. Naše strokovno delo na tem področju smo zaokrožili z izdelavo in objavo klinične poti (1). V ambulanti poleg družin, kjer se pojavlja rak dojk in jajčnikov, obravnavamo tudi družine s sumom na dedni rak debelega črevesa, dedni maligni melanom, dedni rak ščitnice, dedne polipoze, Peutz-Jeghers sindrom, Muir-Torre sindrom, Li-Fraumeni sindrom in ostale, redkejšje dedne sindrome v smislu raka (2).

Paciente, ki so visoko ogroženi spremljamo v naši ustanovi. Temu imamo namenjeno specialistično ambulanto že od septembra 2010. Smo ena redkih inštitucij, ki pacientom omogoča celovito genetsko testiranje in svetovanje, spremljanje (follow-up) in preventivne posege, in ne le opravljanje genskega testa.

V okviru ambulante za onkološko genetsko svetovanje in testiranje smo na Onkološkem inštitutu Ljubljana od leta 1999 do sedaj (oktober 2015) obravnavali že več kot 3200 posameznikov, med njimi smo pri nekaj več kot 340 družinah odkrili nosilce mutacij. V povprečju na posvet iz družin z znano mutacijo pridejo 3-4 sorodniki. V letu 2014 smo opravili 950 posvetov za dedne sindrome za raka. V specialistični ambulanti za visoko ogrožene (nosilce mutacij) pa se spremlja že več kot 320 zdravih posameznikov.

RAK JAJČNIKA IN DEDNI SINDROMI

Rak jajčnika se lahko pojavlja v okviru različnih dednih sindromov, zato je pomembno pri vseh bolnicah natančno preveriti družinsko anamnezo in aktivno iskati nosilke mutacij.

Poglejmo si najpogostejše:

- **Dedni sindrom raka dojk in jajčnikov (najbolj pogost) (1-4)**
 - nosilci mutacij *BRCA1*, *BRCA2* gena
 - nepopolna penetranca gena (ogroženost za raka jajčnikov: 30-50% pri *BRCA1*, 20-40% pri *BRCA2*)
 - zgodnejše zbolevanje (pojav bolezni 10-15 let prej kot je bolezen običajna v populaciji)

- **Dedni nepolipozni sindrom raka debelega črevesa in danke (HNPCC oziroma Lynch sindrom) (5):**
 - nosilci mutacij *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*, *EPCAM* gena
 - ogroženost za raka jajčnikov 10-12%

- **Nekateri drugi redki dedni sindromi:**
 - **sindrom Peutz-Jeghers** (hereditarna intestinalna polipoza) (5)
 - nosilci mutacij STK11 gena
 - ogroženost za raka jajčnikov 18-21%
 - povezan z večjo pojavnostjo z redkim, ampak benignim tumorjem jajčnikov–SCTAT (Sex Cord Tumors with Annular Tubules)
 - **Li-Fraumeni sindrom (3)**
 - nosilci mutacij p53 gena
 - večja ogroženost za raka jajčnikov
 - **Nosilci mutacij na drugih genih: *CHEK2, RAD51, BRIP1, PALB2,...*(3)**
 - večja ogroženost za raka jajčnikov

INDIKACIJE ZA ONKOLOŠKO GENETSKO SVETOVANJE (2)

Na genetsko svetovanje so napoteni posamezniki iz družin, kjer je postavljen sum, da se rak v družini pojavlja zaradi dedovanja genske okvare. V teh družinah se rak pojavlja bolj pogosto, posamezniki pa zbolevajo mlajši, lahko tudi za večimi raki hkrati.

Na **dedni sindrom raka dojke in/ali jajčnikov** pomislimo vedno, kadar je vsaj ena ženska od dveh bolnih v družini po isti krvni veji zboleva za rakom dojke pred 50. letom starosti. Za test na mutacije na *BRCAl/2* genih in genih, ki so tudi povezani s tem dednim sindromom, se lahko odloči vsak, ki je opravil temeljit pogovor v okviru genetskega svetovanja in ustreza kriterijem za gensko testiranje.

Sum na **dedni nepolipozni rak debelega črevesa in danke** pa je postavljen, kadar vsaj trije sorodniki v družini zbolijo za rakom debelega črevesa ali raki, ki so povezani s tem dednim sindromom, kjer je en od treh bolnih sorodnikov v prvem kolenu od drugih dveh, med njimi pa je vsaj en zbolel za rakom pred 50. letom starosti.

Indikacije za napotitev na posvet za dedni rak dojke in/ali jajčnikov:

- znana mutacija na *BRCAl* genih (ali drugih genih, ki so povezani z večjo ogroženostjo za raka dojke) v družini
- rak dojke pred 40. letom

- obojestranski rak dojk
- rak dojk in jajčnikov
- rak jajčnikov
- moški z rakom dojk
- trojno negativni rak dojk
- pozitivna družinska anamneza:
 - sorodnica v prvem kolenu z rakom dojk pred 40. letom,
 - sorodnik moškega spola v prvem kolenu z rakom dojk,
 - sorodnica v prvem kolenu z obojestranskim rakom dojk,
 - dve sorodnici v prvem in drugem kolenu (po isti krvni veji) z rakom dojk pred 60. letom ali z rakom jajčnikov, ne glede na starost
 - tri sorodnice v prvem ali drugem kolenu z rakom dojk ali jajčnikov (po isti krvni veji)

Indikacije za napotitev na posvet za dedni nepolipozni rak debelega črevesa in danke:

- znana mutacija v družini
- vsaj trije sorodniki z rakom debelega črevesa (RDČ), od teh je eden zbolel pred 50. letom, eden je sorodnik v prvem kolenu od drugih dveh
- osebe, ki so zbolele za dvema rakoma, povezanimi s HNPCC (to pa so kolorektalni rak, rak endometrija, rak jajčnikov, rak želodca, rak trebušne slinavke, rak tankega črevesa in rak urinarnega trakta)
- osebe z RDČ in sorodnikom v prvem kolenu z RDČ in/ali s povezanim rakom in/ali kolorektalnim adenomom, vsaj eden od rakov je bil odkrit pred 45. letom in adenom odkrit pred 40. letom
- osebe z RDČ ali karcinomom endometrija, zbolele pred 45. letom
- osebe z adenomi, mlajše od 45 let

SINDROM DEDNEGA RAKA DOJK IN/ALI JAJČNIKOV (5)

Rak dojk je najpogostejši rak pri ženskah v razvitih državah, tudi v Sloveniji. Največkrat se pojavlja sporadično, kar pomeni, da zbolita ena ali dve sorodnici iz iste družine.

Pri jemanju družinske anamneze v smislu raka lahko pri 25–30 % na novo odkritih rakov dojk izvemo, da je v isti družini za to vrsto raka zbolelo več posameznikov v več generacijah. Takim rakom pravimo »družinski raki dojk«. Za to obliko raka dojk običajno zbolijo bolnice v podobni starosti kot bolnice s sporadičnim rakom.

Pri 3–5 % bolnic z rakom dojk pa zasledimo obsežno družinsko anamnezo. V teh družinah najdemo več sorodnic v več generacijah – po isti krvni veji, ki so zbolele za rakom dojk. Velikokrat navedejo tudi podatek, da se v družini pojavlja rak jajčnikov. Te bolnice so pogosto mlajše od petdeset let in zbole vajo od deset do dvajset let prej, kot je to običajno v populaciji. Pri njih lahko najdemo prirojeno gensko okvaro. Tem rakom dojk pravimo »dedni raki dojk«. Nekatero bolnice z ugotovljeno dedno okvaro lahko zbolijo tudi za več kot enim rakom.

Verjetnost, da se rak dojk pojavi pri ženski, ki podeduje gensko okvaro, je torej večja v primerjavi s splošno populacijo, ni pa nujno, da se rak dojk in/ali jajčnika tudi razvije. Vse nosilke genskih okvar namreč za rakom ne zbolijo.

Pri nosilkah okvarjenega *BRCA1* gena je tako verjetnost, da bo ženska v svojem življenju zbolela za rakom dojk, 60–85-odstotna (pri ženskah brez genetske okvare okoli 10-odstotna) in za rakom jajčnikov 30–50-odstotna (pri ženskah brez genetske okvare 1–2-odstotna) (5).

Tudi pri nosilkah mutiranega *BRCA2* gena opažamo povečano zbolevanje za rakom dojk (ogroženost je nekoliko nižja kot pri *BRCA1*) in jajčnikov; pri slednjem je ogroženost tudi nekoliko nižja kot pri nosilkah *BRCA1* in znaša 20–40 %. Je pa genetska okvara *BRCA2* gena povezana s povečano ogroženostjo za nastanek raka dojk pri moških in za raka prostate.

Na podlagi ocene ogroženosti lahko posameznik vsekakor bolj informirano soodloča o preventivnih ukrepih, prav tako jim lahko na podlagi teh izvidov njihovi zdravniki priporočajo njim primerne presejalne preglede. Zadnje raziskave poročajo, da ženske, ki so redno pod nadzorom in se odločajo za preventivne ukrepe živijo dlje od vrstnic z *BRCA* okvaro, ki se za strogo presejanje ne odločijo (tudi umirajo zaradi drugih vzrokov). Ženska z opravljeno preventivno mastektomijo, na primer, za 95 % zmanjša ogroženost, da bo zbolela za rakom dojk, kot ženska, ki tega posega ne opravi.

Kadar pri posameznici odkrijemo gensko okvaro na *BRCA1/2* genu, ji to informacijo predamo na genetskem svetovanju. Na posvetu se prav tako pogovorimo o možnih ukrepih v smislu preventive. V okviru delovanja ambulate za spremljanje visoko ogroženih omogočamo in priporočamo ukrepe, predstavljene v nadaljevanju, zdravnik, ki spremlja posameznike, pa se glede na zadnje izvide lahko odloči za njihove morebitne spremembe. S presejalnimi pregledi (nadzorom) začnemo pri 25. letih starosti, sledimo mednarodnim smernicam, preglede pripravimo individualizirano za vsakega obravnavanega posameznika (1,3,6):

- mesečno samo-pregledovanje dojk;
- polletni klinični pregled dojk s pričetkom pri 25. letih starosti,;
- letna mamografija (po 30. letu starosti) v kombinaciji z ultrazvočno preiskavo dojk in letni MRI-dojk (po 25. letu starosti), izmenjaje na šest mesecev;
- možnost preventivne mastektomije z ali brez rekonstrukcije;
- polletni ginekološki pregled s transvaginalnim ultrazvokom;
- spremljanje tumorskega markerja CA 125;
- možnost preventivne kirurške odstranitve jajčnikov in jajcevodov po končanem rodnem obdobju.

Ženske se lahko spremljajo v okviru ambulantnih pregledov na Onkološkem inštitutu. Prav tako vse, ki bi rade opravile preventivne operacije, napotimo k ustreznim specialistom na obravnavo za dogovor o operacijah. Vključena je tudi obravnavo pri psihologu.

DEDNI NEPOLIPOZNI RAK DEBELEGA ČREVEESA IN DANKE (7)

Podobno kot pri dednem raku dojk in/ali jajčnikov, tudi pri raku debelega črevesa in danke najdemo družine, kjer se ta rak pojavlja bolj pogosto. Rak debelega črevesa in danke se pojavlja pri ženskah in moških ter je tretji najpogostejši rak pri obeh spolih.

Največkrat se rak debelega črevesa pojavlja sporadično, zbolita le eden ali dva člana iste družine. Pri teh bolnikih veljajo splošni dejavniki tveganja za razvoj raka na debelem črevesu, kot so starost, telesna teža, vrsta prehrane, kajenje in telesna dejavnost.

Pri 25 odstotkih novo odkritih rakov debelega črevesa ugotavljamo, da je v isti družini v več generacijah nekaj posameznikov zbolelo za tem rakom. Takim rakom pravimo "družinski raki debelega črevesa". Člani take družine imajo nekoliko večjo verjetnost, da bodo zboleli za rakom. Za to vrsto raka debelega črevesa navadno zbolijo bolniki v podobni starosti kot bolniki s sporadičnim rakom.

Pri petih do desetih odstotkih bolnikov z rakom debelega črevesa pa zasledimo obsežno družinsko anamnezo, saj bolniki navajajo več sorodnikov v več generacijah po eni strani družine (materi ali očetu), ki so prav tako zboleli za rakom debelega črevesa in/ali raki, povezanimi z njim. Ti bolniki so pogosto mlajši in zboleljajo pred petdesetim letom. Takim rakom pravimo "dedni raki debelega črevesa". Nekateri bolniki z dednim rakom debelega črevesa lahko zbolijo tudi za

več kot enim rakom. Znanih je več genov, ki so lahko odgovorni za bolj pogosto pojavljanje raka debelega črevesa in danke ter rakov, ki so povezani s tem dednim sindromom (rak endometrija, **rak jajčnikov**, rak želodca, rak trebušne slinavke, rak tankega črevesa in rak urinarnega trakta). Največkrat gre za okvare na *MLH1*, *MSH2* ali *MSH6* genih (MMR geni), ki povzročajo dedni nepolipozni sindrom raka debelega črevesa in danke. Kljub imenu "nepolipozni" pri tem sindromu najdemo adenomatozne polipe, vendar jih je malo. Ta oblika raka debelega črevesa se pogosteje pojavlja v desnem delu črevesa.

Nosilci mutacije na genih, ki so odgovorni za dedni nepolipozni sindrom raka debelega črevesa in danke imajo 50-odstotno verjetnost, da mutacijo prenesejo na svoje potomce. **Posamezniki s podedovanimi mutacijami na teh genih imajo do 80 % verjetnost, da bodo zboleli za rakom debelega črevesa in danke v povprečni starosti 44 let. Ženske, ki so nosilke mutacij pa se soočajo tudi z večjo ogroženostjo za raka jajčnikov in maternice (5).**

Nosilci mutacij zbolevalo 10 do 20 let prej, kot se sicer ti raki pojavljajo v populaciji, zato se pri njih redni pregledi pričnejo izvajati prej, kot to velja za splošno populacijo.

Običajno jih že po 20. letu starosti pričnemo spremljati s kolonoskopijami. Program preventivnih pregledov sestavimo individualizirano za vsakega posameznika v okviru konzilija multidisciplinarnega tima za onkološko genetsko svetovanje in testiranje (5).

Prednost tega programa spremljanja je, da lahko raka debelega črevesa in danke preprečujemo že z odstranjevanjem polipov, ki jih najdemo med pregledom.

POVZETEK PRIPOROČENIH UKREPOV PRI NOSILKAH MUTACIJ – RAK JAJČNIKOV

Zdravim nosilkam mutacij na *BRCA* in MMR genih svetujemo:

1. Pri ženskah z dokazano mutacijo:

- priporočeni pregledi na 6 mesecev z ginekološkim UZ in kontrolo CA-125 (s pričetkom med 30 – 35. letom starosti) (konsenz strokovnjakov) (2-6);
- preventivna kirurgija (tubektomija in ovariektomija pri ženskah po 40. letu starosti oziroma po zaključku rodne dobe); pri ženskah, mlajših od 40 let je trenutno klinično priporočilo (konsenz strokovnjakov) tubektomija po končani reprodukciji, nato ovariektomija pri 50 letih (2, 3, 6).

2. Pri vseh ženskah z že znano boleznijo (ovarij, tube, PPSC) se priporoča onkološko genetsko svetovanje (4).

PRIPOROČENI UKREPI Z VIDIKA SPLOŠNE POPULACIJE (8)

Na populacijskem nivoju je prav tako pomembno glede preventive raka jajčnikov omeniti mnenje ACOGC (American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Gynecologic Practice) z 2015, kjer svetujejo, da resekcija jajcevodov lahko pomaga pri preprečevanju raka jajčnikov tudi v populaciji žensk, ki nimajo dokazane genetske obremenitve.

Pri načrtovanju kirurškega posega v medenici zaradi benignih vzrokov se zato priporoča posvet o tveganju in pričakovani dobrobiti sočasne preventivne odstranitve jajcevodov.

Zaenkrat svetujejo, naj se stopnja invazivnosti operativnega posega zaradi tega ne zviša, oziroma naj operaterji ostanejo pri načrtovanem minimalno invazivnem pristopu; dodatna odstranitev jajcevodov tako ne bo zvišala tveganja za zaplete oziroma bo poseg enako varen. Laparoskopska odstranitev jajcevodov je glede kontraceptivnega učinka enako učinkovita kot laparoskopska sterilizacija, vendar v tem primeru ni možna rekanalizacija. Za ocenjevanje učinka odstranitve jajcevodov pri preprečevanju raka jajčnikov so potrebne kontrolirane randomizirane študije. **NCCN smernice zaenkrat ne priporočajo samostojne preventivne salpingektomije pri nosilkah okvare BRCA1 in BRCA2, razen v okviru kliničnih študij (3).**

PRAVNI IN ETIČNI VIDIK GENSKEGA TESTIRANJA (9)

Za posameznike, ki so nosilci genskih okvar in vedo za visoko ogroženost, je ta informacija lahko veliko breme. To spoznanje lahko spremljajo čustvene stiske, depresija ali jeza. Pri sorodnikih, kjer genske okvare nismo odkrili, pa velikokrat opazamo občutek krivde.

Za gensko testiranje se vsak posameznik odloča samostojno in svobodno. Morebitna odklonitev testiranja je pravica posameznika in ne sme v ničemer vplivati na obravnavo pacienta. Vsi podatki o rezultatu genetskega testiranja so tajni, osebe pa zavezane k molčečnosti v skladu z zakonom. Prav tako podatkov o testiranju in izvidu testiranja nima od testirancev nihče pravice zahtevati, niti jih niso dolžni komur koli posredovati.

ZAKLJUČEK

Posamezniki, ki se zavedajo večje ogroženosti za raka in vedo, da so nosilci genske okvare, lahko lažje in bolj informirano soodločajo pri programu kontrol in rednih pregledov. Po drugi strani pa lahko posamezniki, ki niso nosilci genske okvare, opustijo pogoste programe kontrol. Negativen izid testa lahko predstavlja olajšanje tako za preiskovano osebo kot za njene sorodnike.

Zavedati se moramo, da populacijska ogroženost za raka tudi pri teh posameznikih z negativnimi izvidi ostaja in da je pomembno, da se vključujejo v presejalne programe, ki jih država omogoča splošni populaciji (presejalni programi DORA, ZORA in SVIT).

LITERATURA

1. Klinična pot onkološkega genetskega svetovanja za dedni rak dojke in/ali jajčnikov, http://www.onko-i.si/uploads/media/Svetovanje_in_testiranje_za_dedni_rak_dojk_in_ali_jajcnikov.pdf
2. Onkološki inštitut Ljubljana: Genetsko svetovanje [internet] [citirano 2015 24 Sept] Dosegljivo na http://www.onko-i.si/si/dejavnosti/zdravstvena_dejavnost/skupne_zdravstvene_dejavnosti/genetsko_svetovanje/
3. Genetic/familial high risk assessment: breast and ovarian, V.II.2015, NCCN Clinical Practice guidelines in Oncology
4. SGO Clinical Practice Statement: Genetic Testing for Ovarian Cancer [internet] Society of Gynecologic Oncology [citirano 2015 24 Sept] Dosegljivo na <https://www.sgo.org/clinical-practice/guidelines/genetic-testing-for-ovarian-cancer/>
5. Genetic/familial high risk assessment: Colorectal, V.I.2015, NCCN Clinical Practice guidelines in Oncology
6. Smernice zdravljenja raka dojke, Ljubljana, Onkološki inštitut Ljubljana, 2014
7. http://www.onko-i.si/uploads/media/Smernice_diagnostike_in_zdravljenja_raka_dojk_2014.pdf
8. Klinična pot onkološkega genetskega svetovanja za dedni nepolipozni rak debelega črevesa, http://www.onko-i.si/uploads/media/Svetovanje_in_testiranje_za_dedni_nepolipozni_rak_debelega_crevesa_in_danke.pdf
9. Salpingectomy for ovarian cancer prevention. Committee Opinion No. 620. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2015;125:279–81.
10. Informacijska zbiranka za bolnike, ki so napoteni v ambulantno za onkološko genetsko svetovanje – Dedni rak dojke in/ali jajčnikov, Onkološki inštitut Ljubljana, 2013

Imam raka jajčnikov.

TESTIRAJ ME

na prisotnost mutacije gena BRCA.

ZDRAVI ME

z zdravilom Lynparza.*

Če ima bolnica z mutacijo gena **BRCA** ponovitev raka jajčnikov, občutljivega na platino, ji zdravilo Lynparza lahko pomaga v boju proti bolezni.


▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. **ZDRAVILO** Lynparza 50 mg trde kapsule. Ena kapsula vsebuje 50 mg olapariba. **INDIKACIJE** Zdravilo Lynparza je kot monoterapija indicirano za vzdrževalno zdravljenje odraslih bolnic z mutacijo gena BRCA (germinalno ali somatsko) pri katerih je prišlo do ponovitve slabo diferenciranega seroznega epitelijeskega raka jajčnikov, karcinoma jajcevodov in primarnega peritonealnega karcinoma, občutljivega na platino, ki so v popolnem ali delnem odzivu na kemoterapijo na osnovi platine. **ODMERJANJE** Priporočeni odmerek zdravila Lynparza je 400 mg (osem kapsul) dvakrat na dan; to ustreza celotnemu dnevnemu odmerku 800 mg. Bolnice morajo začeti zdravljenje z zdravilom Lynparza najpozneje v 8 tednih po zadnjem odmerku sheme zdravljenja na osnovi platine. Zdravljenje je priporočljivo nadaljevati do napredovanja osnovne bolezni. Zdravljenje z zdravilom Lynparza mora uvesti in nadzorovati zdravnik, ki ima izkušnje z uporabo zdravil proti raku. Pred uvedbo zdravljenja z zdravilom Lynparza morajo imeti bolnice potrjeno mutacijo gena BRCA (gen dovzetnosti za raka dojke), bodisi germinalno bodisi v tumorju. Mutacijsko stanje BRCA mora določiti izkušen laboratorij z validirano testno metodo. Genetsko svetovalje bolnicam z mutacijami BRCA je treba opraviti v skladu z lokalnimi predpisi. Če bolnica izpusti odmerek zdravila Lynparza, mora vzeti naslednji normalni odmerek ob običajno predvidenem času. Zdravljenje je mogoče prekiniti za obvladanje neželenih učinkov; v poštev pride zmanjšanje odmerka. V primeru potrebe po zmanjšanju odmerka je priporočeno zmanjšanje odmerka na 200 mg dvakrat na dan. Če je potrebno še dodatno zmanjšanje odmerka, pride v poštev zmanjšanje na 100 mg dvakrat na dan. Starejšim bolnicam začetnega odmerka ni treba prilagoditi. Zdravilo Lynparza se lahko uporablja pri bolnicah z blago okvaro ledvic (očistek kreatinina > 50 ml/min). Uporaba zdravila Lynparza pri bolnicah z zmerno okvaro ledvic (očistek kreatinina < 50 ml/min) ali hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min) ni priporočljiva. Zdravila Lynparza ni priporočljivo uporabljati pri bolnicah z okvaro jeter (bilirubin v serumu več kot 1,5-kratna zgornja normalna meja), ker varnost in učinkovitost nista ugotovljeni. Odmerka ni treba prilagoditi glede na etnično pripadnost. Kliničnih podatkov o bolnicah s stanjem zmogljivosti od 2 do 4 je zelo malo. Varnost in učinkovitost zdravila Lynparza pri otrocih in mladostnikih nista bili dokazani. Zdravilo Lynparza je za peroralno uporabo. Hrana vpliva na absorpcijo olapariba,

zato morajo bolnice zdravilo Lynparza vzeti vsaj eno uro po jedi ter po možnosti ne smejo jesti do 2 uri po uporabi zdravila. **KONTRAINDIKACIJE** Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov. Dojenje med zdravljenjem in en mesec po zadnjem odmerku. **OPOZORILA IN PREVIDNOSTNI UKREPI** Hematotoksični učinki: Pri bolnicah, zdravljenih z olaparibom, so bili opisani hematotoksični učinki, vključno s klinično diagnozo in/ali laboratorijskimi izsledki, na splošno blage ali zmerne (stopnja 1 ali 2 po CTCAE) anemije, nevtropenije, trombocitopenije in limfocitopenije. Bolnice ne smejo začeti zdravljenja z zdravilom Lynparza, dokler ne okrevaljo po hematotoksičnih učinkih predhodnega zdravljenja proti raku. Preiskava celotne krvne slike je priporočljiva na začetku zdravljenja, potem vsak mesec prvih 12 mesecev zdravljenja in pozneje redno, da bi odkrili klinično pomembne spremembe katere koli vrednosti med zdravljenjem. Če se pri bolnici pojavijo hudi hematotoksični učinki ali je odvisna od transfuzij krvi, je treba zdravljenje z zdravilom Lynparza prekiniti in uvesti ustrezno hematološko testiranje. Če krvne vrednosti ostanejo klinično nenormalne še 4 tedne po prekinutju uporabe zdravila Lynparza, je priporočljivo opraviti preiskavo kostnega mozga in/ali krvno citogenetsko analizo. Mielodisplastični sindrom/akutna mieločna levkemija: Pri majhnem številu bolnic, ki so prejemale zdravilo Lynparza samo ali v kombinaciji z drugimi zdravili proti raku, je bil opisan mielodisplastični sindrom/akutna mieločna levkemija (MDS/AML); večina teh primerov se je končala s smrtjo. Če je med zdravljenjem z zdravilom Lynparza potrjen MSD in/ali AML, je bolnico priporočljivo ustrezno zdraviti. Če je priporočljivo dodatno zdravljenje proti raku, je potrebno zdravljenje z zdravilom Lynparza prekiniti in se ga ne sme dajati v kombinaciji z drugimi zdravili proti raku. Pnevmonitis: Pri majhnem številu bolnic, ki so prejemale olaparib, so poročali o pnevmonitisu, v nekaterih primerih tudi s smrtnim izidom. Če se pri bolnici pojavijo novi ali poslabšajo obstoječi dihalni simptomi, npr. dispneja, kašelj in zvišana telesna temperatura, ali se jim pojavi kakšna radiološka nepravilnost, je treba zdravljenje z zdravilom Lynparza prekiniti in takoj opraviti preiskave. Če je pnevmonitis potrjen, je treba zdravljenje z zdravilom Lynparza prekiniti in bolnico ustrezno zdraviti. **MEDSEBOJNO DELOVANJE Z DRUGIMI ZDRAVILI** V primeru sočasne uporabe olapariba v kombinaciji z drugimi zdravili proti raku, vključno z zdravili, ki poškodujejo DNA, je potrebna previdnost, bolnice pa je potrebno skrbno spremljati. Za presnovni očistek olapariba so pretežno odgovorni izoencimi CYP3A4/5. Kliničnih študij za oceno vpliva znanih zaviral-

cev in induktorjev CYP3A niso izvedli, zato se je med uporabo olapariba priporočljivo izogniti znanim močnim zaviralcem (npr. itrakonazolu, telitromicinu, klaritromicinu, okrepljenim zaviralcem proteaze, indinavirju, sakvinavirju, nefinavirju, boceprevirju, telaprevirju) ali induktorjem teh izoencimov (npr. fenobarbitalu, fenitoinu, rifampicinu, rifabutin, rifapentinu, karbamazepinu, nevirapinu in šentjanževki). In vitro je olaparib substrat efluksnega prenašalca P-gp. Olaparib lahko in vitro zavira CYP3A4 in ni mogoče izključiti, da lahko in vivo poveča izpostavljenost substratom tega encima. Zato je potrebna previdnost pri sočasni uporabi olapariba s substrati CYP3A4, še zlasti s takšnimi, ki imajo ozko terapevtsko okno (npr. simvastatin, cisaprid, ciklosporin, ergot alkaloidi, fentanil, pimizid, sirolimus, takrolimus in kvetiapin). Kolikšen je potencial olapariba za indukcijo CYP3A, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 in P-gp ni znano; ni mogoče izključiti možnosti, da olaparib po sočasni uporabi zmanjša izpostavljenost substratom teh presnovnih encimov in transportne beljakovine. In vitro lahko olaparib zavira P-gp in je zaviralec BCRP, OAT-PIB1, OCT1 in OCT2. Ni mogoče izključiti možnosti, da olaparib poveča izpostavljenost substratom P-gp (npr. statinom, digoksinu, dabigatranu, kolhicinu), BCRP (npr. metotreksatu, rosuvastatinu in sulfasalazinu), OATPIB1 (npr. bosentanu, glibenklamidu, repaglinidu, statinom in valsartanu), OCT1 (npr. metforminu) in OCT2 (npr. kreatininu v serumu). Še zlasti je previdnost potrebna, če se olaparib uporablja v kombinaciji s katerim koli statinom. **NOSEČNOST IN DOJENJE** Ženske v rodni dobi ne smejo biti noseče na začetku zdravljenja z zdravilom Lynparza in ne smejo zanositi med zdravljenjem. Pri vseh ženskah pred menopavzo je potrebno pred zdravljenjem opraviti test nosečnosti. Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem z zdravilom Lynparza in še en mesec po prejetju zadnjega odmerka uporabljati učinkovito kontracepcijo. Zaradi možnega medsebojnega delovanja olapariba s hormonsko kontracepcijo je treba razmisliti o dodatni nehoronski kontracepciji in rednem opravljanju testov nosečnosti med zdravljenjem. Zdravilo Lynparza je kontraindicirano med obdobjem dojenja in, glede na farmakološke lastnosti, še en mesec po prejetju zadnjega odmerka. / IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM AstraZeneca AB, SE-151 85 Södertälje, Švedska / DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA December 2014

Pred predpisovanjem, prosimo, preberite celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila.

*Zdravilo Lynparza v Sloveniji še ni razvrščeno na listo zdravil.

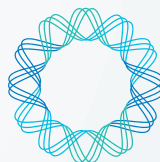


V družbi Amgen
smo z vso skrbjo
predani
kakovosti
in zanesljivosti
bioloških zdravil.

Kontrola kakovosti in zanesljiva oskrba sta vsaj toliko pomembni kot dosežki znanstvenih inovacij.

Družba Amgen se že več kot 30 let z vso zavzetostjo, predanostjo in željo po popolnosti trudi za vsako svojih zdravil.

Za dodatne informacije obiščite biotechnologybyamgen.com, kjer najdete več podatkov o kakovosti in zanesljivosti oskrbe, ki sta tako pomembni za uspešno zdravljenje vaših bolnikov.



**BIOTECHNOLOGY
BY AMGEN®**



SANDOZ

Biopharmaceuticals

Biosimilars: New horizons in affordable healthcare



Pioneering the future

Key Sandoz Biopharmaceuticals Sites:

Holzkirchen
Germany

Kundl
Austria

Mengeš
Slovenia
(Lek Pharmaceuticals)

Oberhaching
Germany

Schaftenau
Austria



Spremenili bomo pomen diagnoze rak. **Skupaj.**

V družbi Janssen ne delamo majhnih korakov. Naš dolgoročni cilj je rakava obolenja spremeniti v bolezni, ki jih lahko preprečimo in pozdravimo.

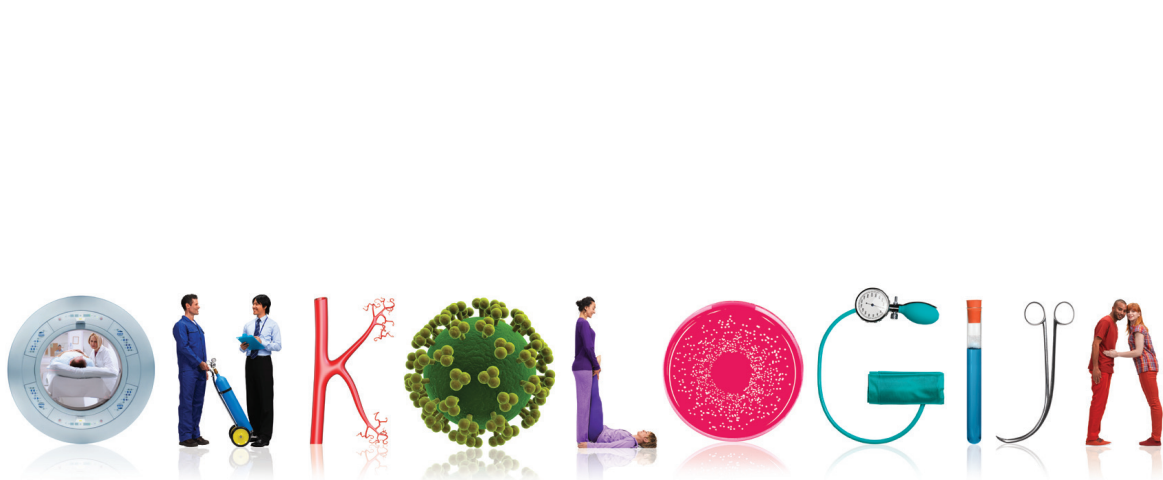
To ni lahko. Zato sodelujemo s strokovnjaki iz številnih akademskih ustanov, različnimi podjetji in združenji bolnikov.

Sodelujemo v želji doseči skupni cilj: spremeniti pomen diagnoze rak za bolnike in njihove svojce.

Razvijamo inovativne načine zdravljenja in se trudimo, da bi bili dosegljivi vsem, ki jih potrebujejo.

Smo Janssen. Sodelujemo s svetom za zdravje vseh, ki na njem živimo.





Več kot 50 let pravih odgovorov

Življenje bolnikov je osrednje vodilo vseh naših aktivnosti. Je naša spodbuda in motiv za ustvarjanje inovativnih zdravil in diagnostičnih rešitev, ki bodo tudi v prihodnje spreminjale zdravljenje bolnikov z rakavimi obolenji.

Za nami je preko 50 let pravih odgovorov, pred nami še veliko izzivov. Naredili bomo vse, da najdemo odgovore tudi na te.



Roche farmacevtska družba d.o.o.,
Vodovodna cesta 109, Ljubljana
www.roche.si, www.onkologija.si

Glavni pokrovitelj

AstraZeneca 

Pokrovitelji

AMGEN



© Združenje za radioterapijo in onkologijo SZD

Kopiranje vsebine ali njenih delov dovoljeno le ob predhodnem soglasju in z ustreznim navajanjem virov. Deli vsebine so lahko zaščitene blagovne znamke svojih lastnikov.

Zapiski



Zapiski



Zapiski

