


*6. Šola o ginekološkem raku*

***SODOBNI PRISTOP K OBRAVNAVI BOLNIC Z  
RAKOM JAJČNIKOV***

*Elektronski zbornik prispevkov*

 ONKOLOŠKI INŠTITUT  
INSTITUTE OF ONCOLOGY  
LJUBLJANA

*Ljubljana, 2021*



Slovensko  
Zdravniško  
Društvo  
1861



### **Organizacijski odbor**

*asist. dr. Sebastjan Merlo, dr. med.*

*asist. dr. Nina Kovačević, dr. med.*

*doc. dr. Barbara Šegedin, dr. med.*

### **Strokovni odbor**

*asist. dr. Sebastjan Merlo, dr. med.*

*asist. dr. Nina Kovačević, dr. med.*

*doc. dr. Barbara Šegedin, dr. med.*

*doc. dr. Erik Škof, dr. med.*

*izr. prof. dr. Špela Smrkolj, dr. med.*

*prof. dr. Borut Kobal, dr. med.*

*prof. dr. Iztok Takač, dr. med.*

### **Uredniki**

*asist. dr. Sebastjan Merlo, dr. med.*

*asist. dr. Nina Kovačević, dr. med.*

*doc. dr. Barbara Šegedin, dr. med.*

### **Oblikovanje**

*asist. dr. Nina Kovačević, dr. med.*



## AVTORJI PRISPEVKOV

### Oddelek za ginekološko onkologijo, Onkološki inštitut Ljubljana

*Sonja Bebar, dr. med.*

*asist. dr. Nina Kovačević, dr. med.*

*asist. dr. Sebastjan Merlo, dr. med.*

### Sektor radioterapije, Onkološki inštitut Ljubljana

*Manja Kobav, dr. med.*

*doc. dr. Barbara Šegedin, dr. med.*

### Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana

*doc. dr. Erik Škof, dr. med.*

### Oddelek za molekularno diagnostiko, Onkološki inštitut Ljubljana

*znan. svet. dr. Srdjan Novaković, univ. dipl. biol.*

*dr. Vida Stegel, univ. dipl. biol.*

### Oddelek za onkološko klinično genetiko, Onkološki inštitut Ljubljana

*doc. dr. Mateja Krajc, dr. med.*

### Oddelek za ginekološko onkologijo in onkologijo dojk, UKC Maribor

*doc. dr. Maja Pakiž, dr. med.*

*prof. dr. Iztok Takač, dr. med.*

### Oddelek za onkologijo, UKC Maribor

*Maja Ravnik, dr. med.*

### Klinični oddelek za ginekologijo, UKC Ljubljana

*prof. dr. Borut Kobal, dr. med.*

*izr. prof. dr. Špela Smrkolj, dr. med.*



*Založnik: Onkološki inštitut Ljubljana in Združenje za radioterapijo in onkologijo SZD*

*Elektronska publikacija je brezplačno dostopna na spletnih straneh Onkološkega inštituta*

*<https://www.onko-i.si/publikacije-in-posnetki-predavanj-s-strokovnih-dogodkov>*

*Kataložni zapis o publikaciji (CIP) pripravili v Narodni in univerzitetni knjižnici v Ljubljani*

*COBISS.SI-ID 64015875*

*ISBN 978-961-7029-35-2 (Onkološki inštitut, PDF)*

*<https://plus.si.cobiss.net/opac7/bib/64015875>*

*Ljubljana, 20.05.2021*



# PROGRAM

## 13.00 Uvod

---

### 13.15 Epidemiološki trendi in klinična slika pri raku jajčnikov

*prof. dr. Iztok Takač, dr. med.*

### 13.30 Povezava med predoperativnimi vrednostmi tumorskih markerjev in uspešnostjo kirurške resekcije pri raku jajčnikov

*asist. dr. Sebastjan Merlo, dr. med.*

### 13.45 Pomen histopatoloških značilnosti in stadija na potek in izid bolezni

*Sonja Bebar, dr.med.*

### 14.00 Smiselnost limfadenektomije pri raku jajčnikov

*izr. prof. dr. Špela Smrkolj, dr. med.*

### 14.15 Primarna citoredukcija z adjuvantno kemoterapijo ali neoadjuvantna kemoterapija z odloženo citoredukcijo – kako se odločiti?

*Maja Ravnik, dr. med.*

### 14.30 Novosti v sistemskem zdravljenju raka jajčnikov in predstavitev prenovljenih evropskih smernic

*doc. dr. Erik Škof, dr. med.*

### 14.45 Vloga radioterapije pri raku jajčnikov

*Manja Kobav, dr. med., doc. dr. Barbara Šegedin, dr. med.*

### 15.00 Sledenje po zdravljenju raka jajčnikov

*asist. dr. Nina Kovačević, dr. med.*

### 15.15 Obravnava bolnic z mejno malignim tumorjem jajčnika in vloga zamejitvenih posegov

*doc. dr. Maja Pakiž, dr. med.*

### 15.30 Ultraradikalna kirurgija pri raku jajčnikov: da ali ne?

*prof. dr. Borut Kopal, dr. med.*

### 15.45 Pomen genetskega svetovanja pri sumu na družinsko obremenitev za rak jajčnikov in predstavitev klinične poti

*doc. dr. Mateja Krajc, dr. med.*

### 16.00 Vloga molekularne diagnostike pri raku jajčnikov

*dr. Vida Stegel, univ. dipl. biol., znan. svet. dr. Srdjan Novaković, univ. dipl. biol.*

---

## 16.15 Zaključek



# KAZALO

Epidemiološki trendi in klinična slika pri raku jajčnikov <i>Iztok Takač</i>	7
Povezava med predoperativnimi vrednostmi tumorskih markerjev in uspešnostjo kirurške resekcije pri raku jajčnikov <i>Sebastijan Merlo</i>	25
Pomen histopatoloških značilnosti in stadija na potek in izid bolezni <i>Sonja Bebar</i>	42
Smiselnost limfadenektomije pri raku jajčnikov <i>Špela Smrkolj</i>	57
Primarna citoredukcija z adjuvantno kemoterapijo ali neoadjuvantna kemoterapija z odloženo citoredukcijo – kako se odločiti? <i>Maja Ravnik</i>	70
Novosti v sistemske zdravljenju raka jajčnikov in predstavitev prenovljenih evropskih smernic <i>Erik Škof</i>	82
Vloga radioterapije pri raku jajčnikov <i>Manja Kobav, Barbara Šegedin</i>	101
Sledenje po zdravljenju raka jajčnikov <i>Nina Kovačević</i>	116
Obravnava bolnic z mejno malignim tumorjem jajčnika in vloga zamejitvenih posegov <i>Maja Pakiž</i>	128
Ultraradikalna kirurgija pri raku jajčnikov: da ali ne? <i>Borut Kobal</i>	139
Pomen genetskega testiranja pri sumu na družinsko obremenitev za rak jajčnikov in predstavitev klinične poti <i>Mateja Krajc</i>	153
Vloga molekularne diagnostike pri raku jajčnikov <i>Vida Stegel, Srdjan Novaković</i>	188



# EPIDEMIOLOŠKI TRENDI IN KLINIČNA SLIKA RAKA JAJČNIKOV

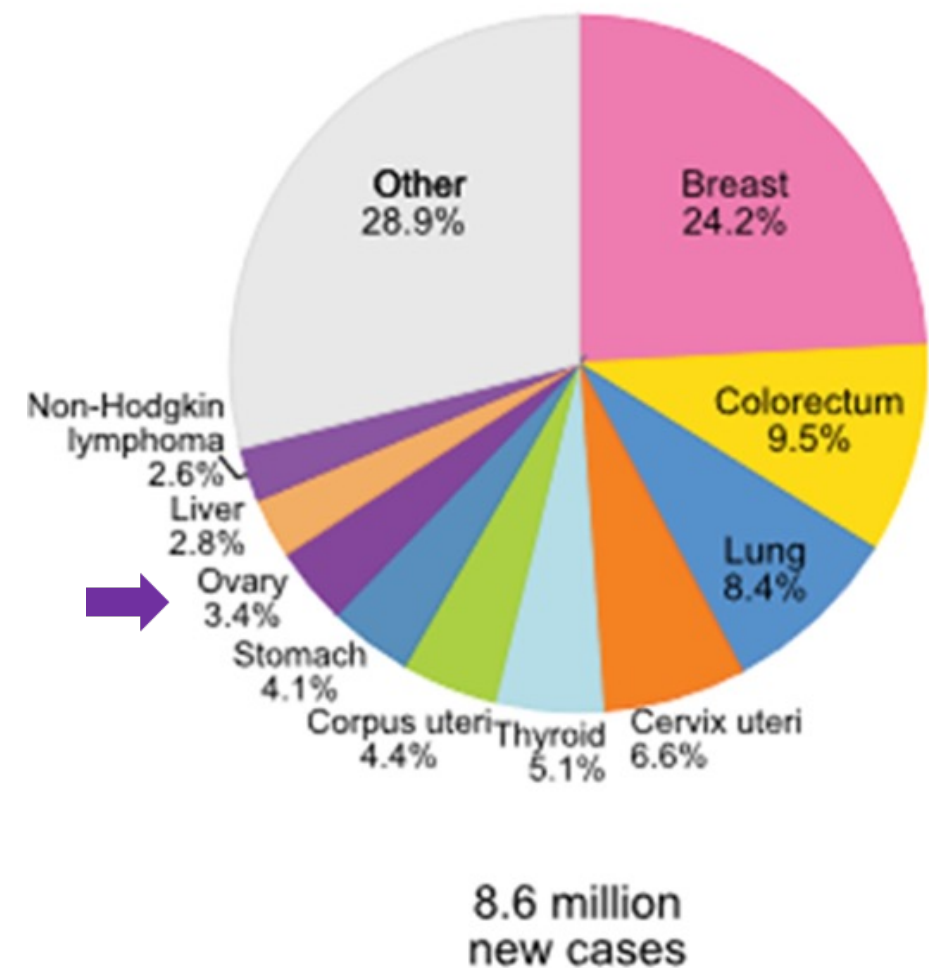
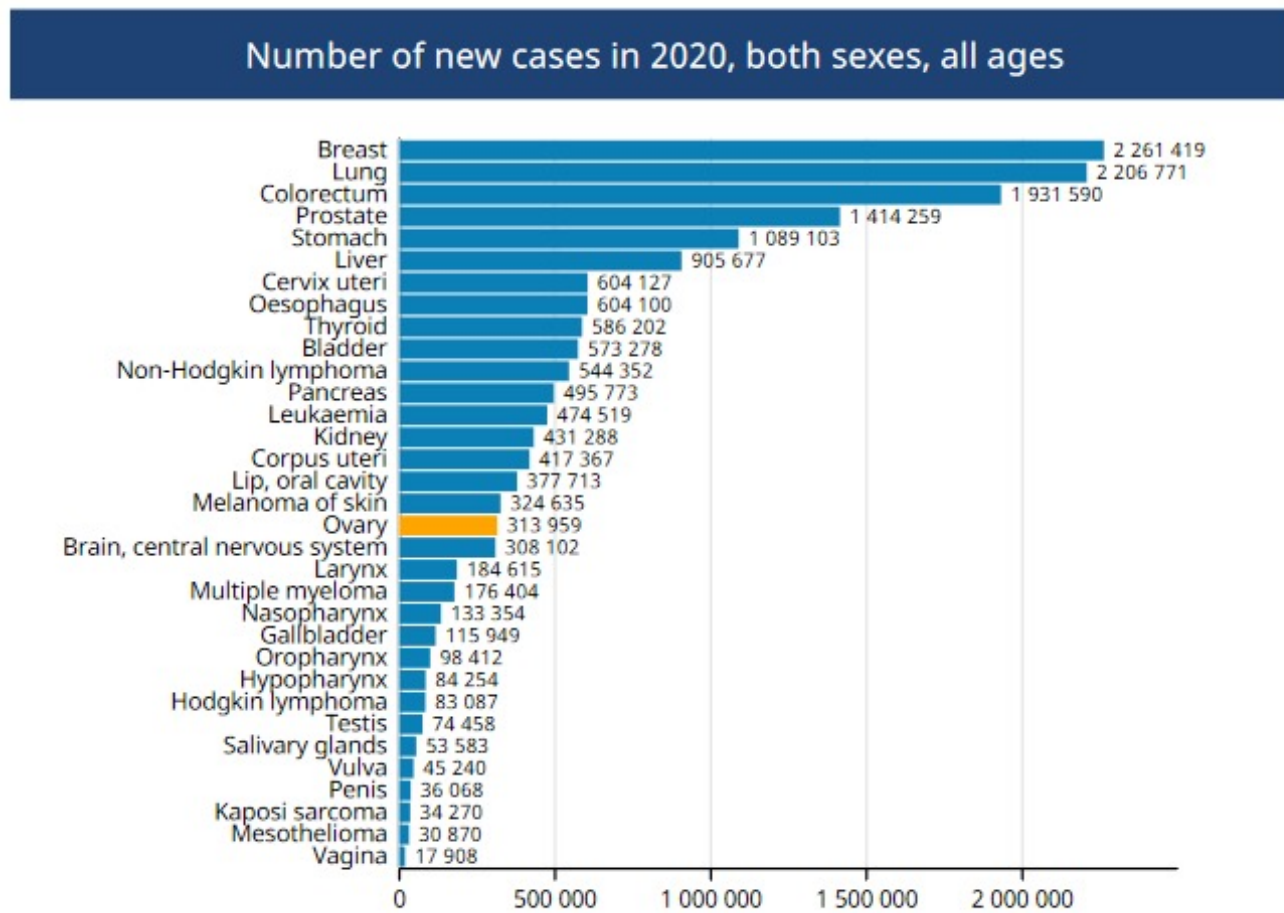
*red. prof. dr. Iztok Takač, dr. med, v. svet.*



# EPIDEMIOLOGIJA RAKA JAJČNIKOV

- Osmi najpogostejši rak žensk v svetu
- 313.959 novih primerov v svetu leta 2020

*Incidenca rakov v svetu pri ženskah 2018*

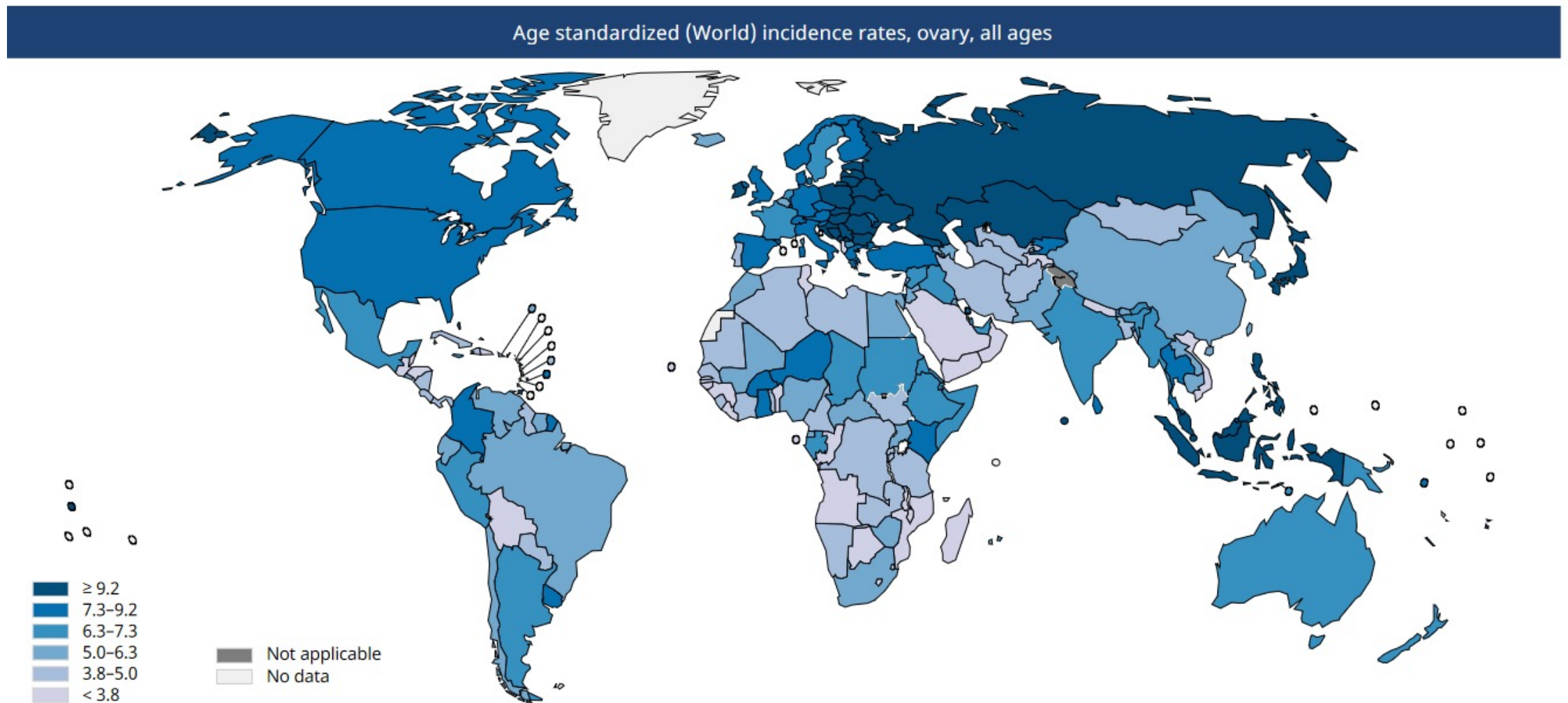


Vir: GLOBOCAN 2020, 2018



# INCIDENCA RAKA JAJČNIKOV V SVETU (1)

- ▶ Velika geografska variabilnost v incidenci, najvišja incidenca je v centralni, vzhodni Evropi in S Ameriki

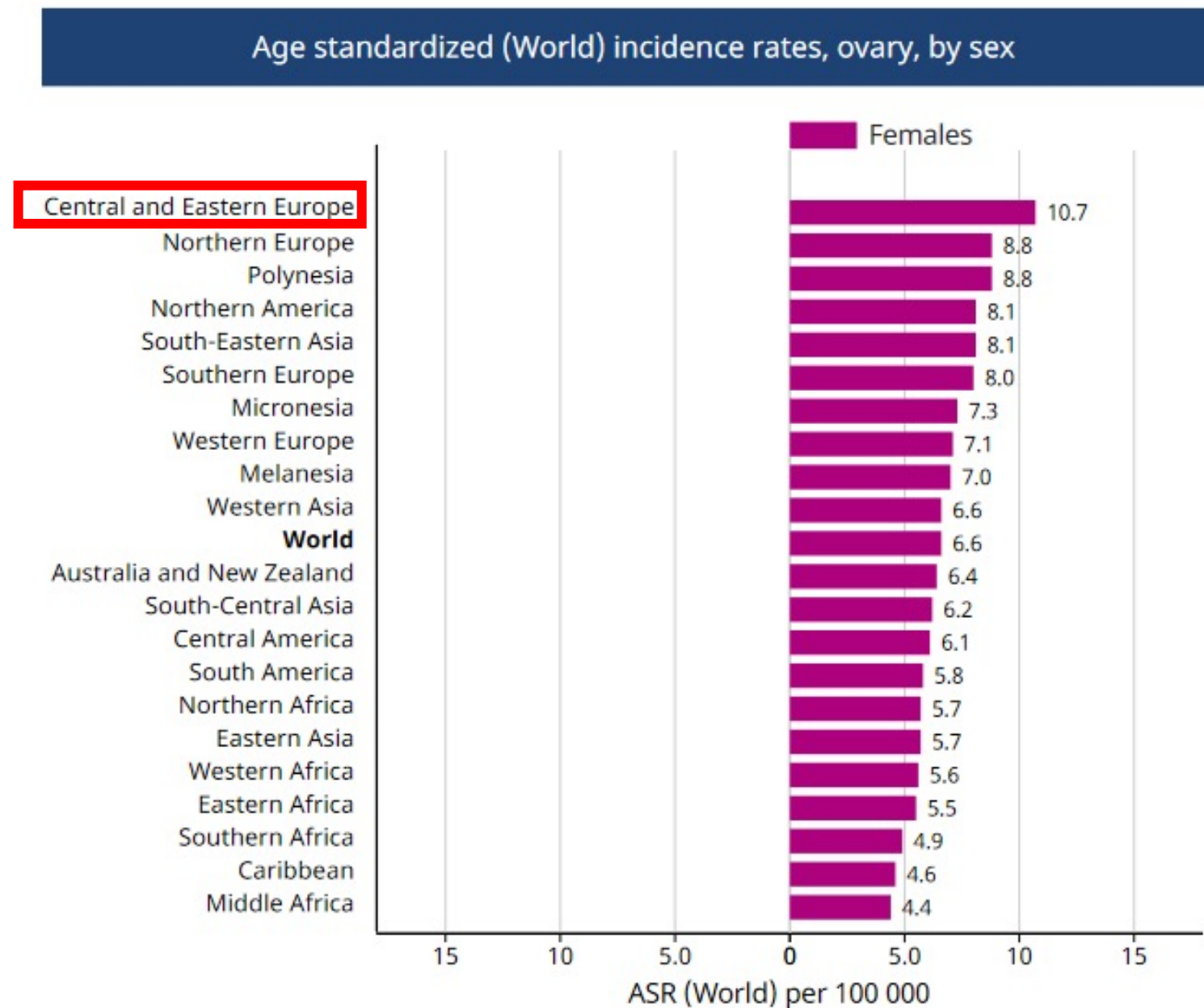


Vir: GLOBOCAN 2020



# INCIDENCA RAKA JAJČNIKOV V SVETU (2)

- ▶ Starostno standardizirana incidenca raka jajčnikov variira od 4,4 do 10,7/100.000 žensk



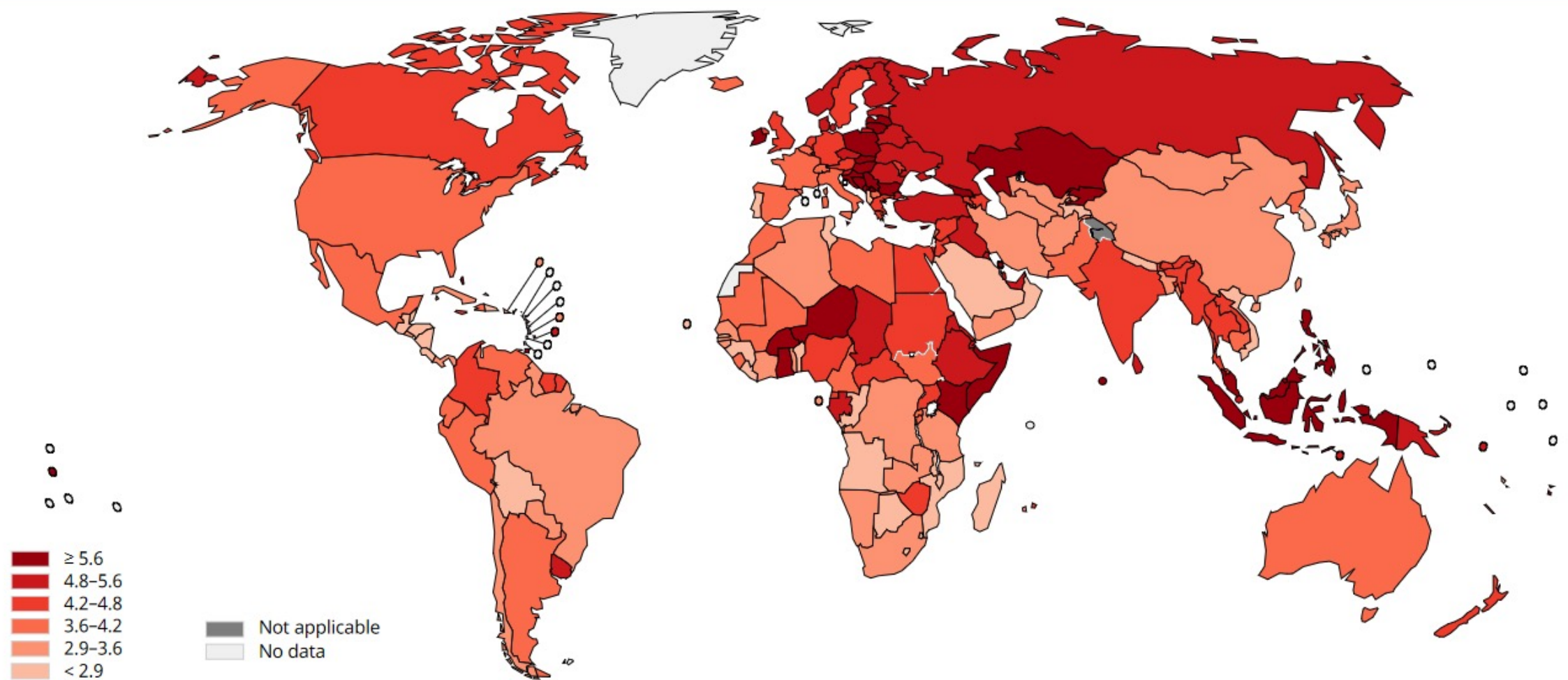
Vir: GLOBOCAN 2020



# SMRTNOST RAKA JAJČNIKOV V SVETU

- ▶ Najvišja smrtnost med ginekološkimi raki
- ▶ 207.252 smrti v svetu leta 2020

Age standardized (World) mortality rates, ovary, all ages



Vir: GLOBOCAN 2020



# BREME RAKA JAJČNIKOV V SLOVENIJI

- ▶ V Sloveniji se incidenca raka jajčnikov rahlo niža
  - v letih 2008–2012: 165 žensk/100.000
  - v letih 2013–2017: 157 ženska/100.000
- ▶ Incidenca narašča po 45. letu starosti, najvišja 55–76 let

Šifra MKB ICD code	Primarna lokacija Primary site	Spol Sex	Vse starosti All ages	Starost / Age																	GS	KS 0-74	
				0-	5-	10-	15-	20-	25-	30-	35-	40-	45-	50-	55-	60-	65-	70-	75-	80-			85+
C56	Jajčnik Ovary	M Ž	- 157	- 0	- 0	- 0	- 0	- 1	- 0	- 1	- 3	- 2	11	14	17	20	25	21	18	13	11	15,1	0,9

*Incidenca raka po starosti in spolu Slovenija 2017*

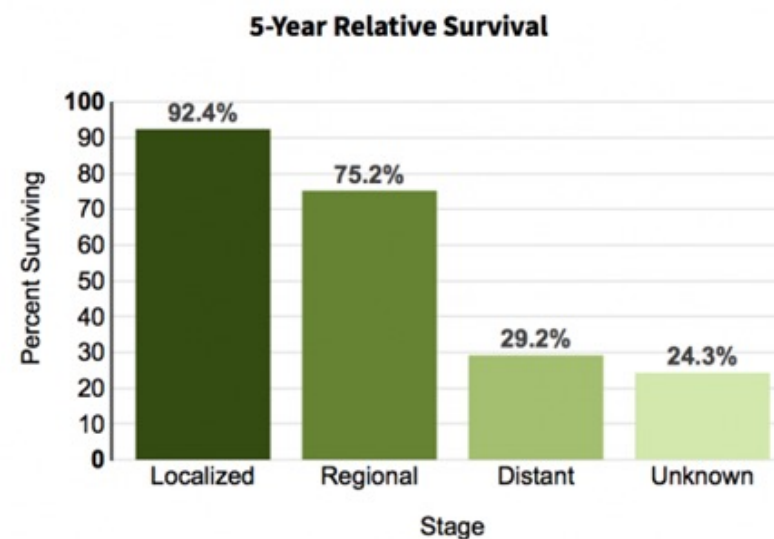
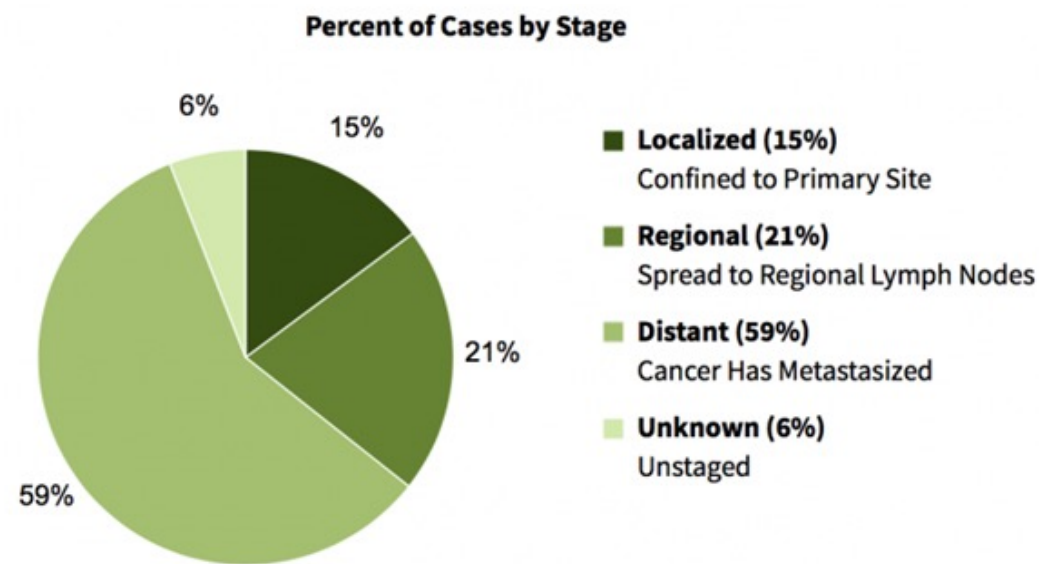
- ▶ Prevalenca leta 2017: 1593
- ▶ Geografskih razlik v pojavljanju raka jajčnikov v Sloveniji ne ugotavljamo

*Vir: Rak v Sloveniji 2017. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana*



# PREŽIVETJE BOLNIC Z RAKOM JAJČNIKOV

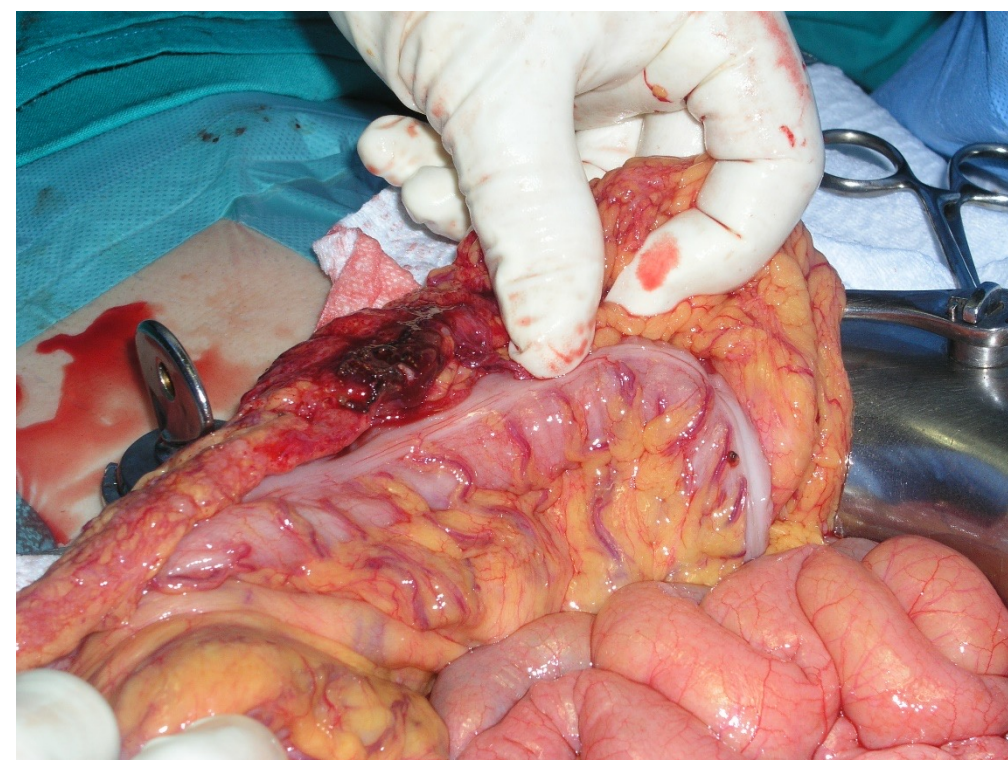
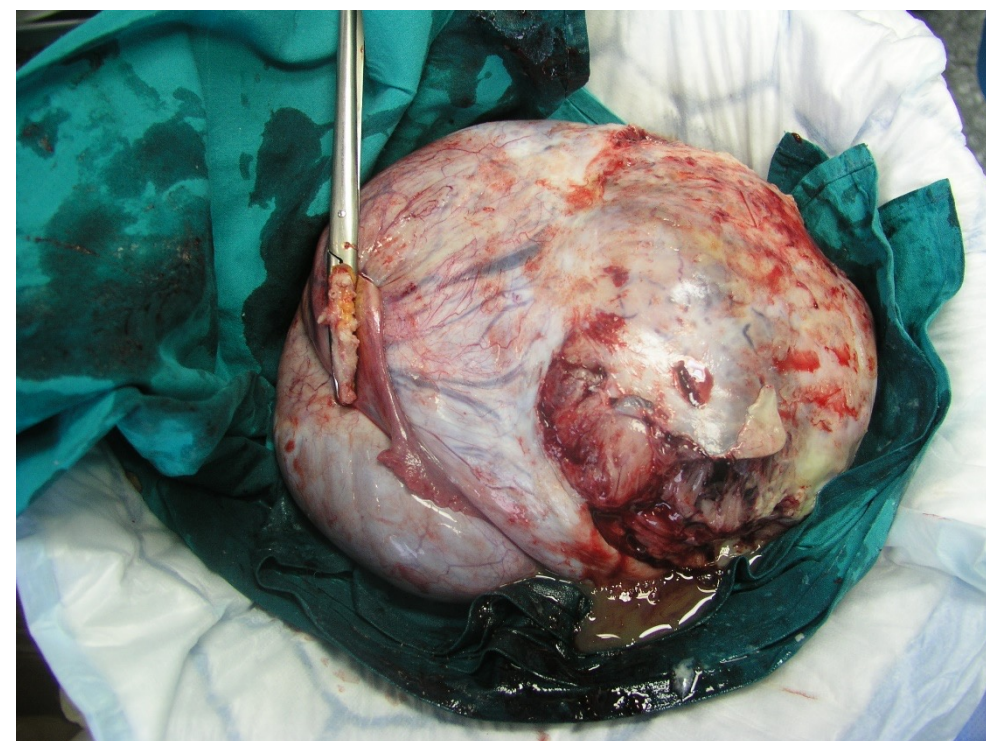
- ▶ Skupno 5-letno preživetje je 30–40 % z minimalnim izboljšanjem (2–4 %) od leta 1995
- ▶ Samo 15 % diagnosticiranih v stadiju FIGO I





# PREŽIVETJE RAKA JAJČNIKOV PO STADIJIH

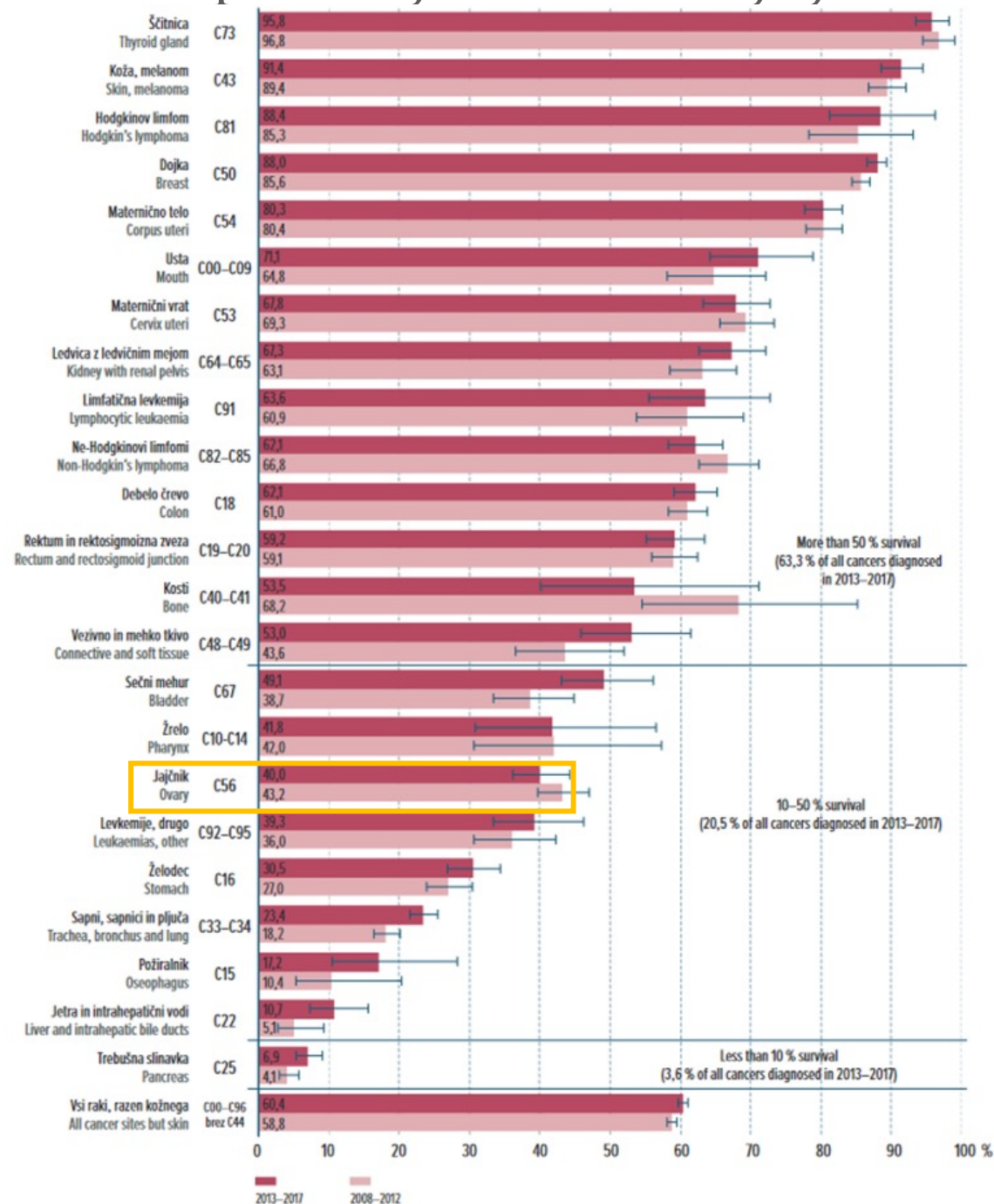
Stadij	5-letno preživetje (%)
I	90
IA	94
IB	92
IC	85
II	70
IIA	78
IIB	73
IIC	57
III	50
IIIA	59
IIIB	52
IIIC	39
IV	17





# PREŽIVETJE RAKA JAJČNIKOV V SLOVENIJI

- Preživetje se bistveno ne spreminja
- Povprečno 5-letno preživetje za vse stadije je okoli 40 %

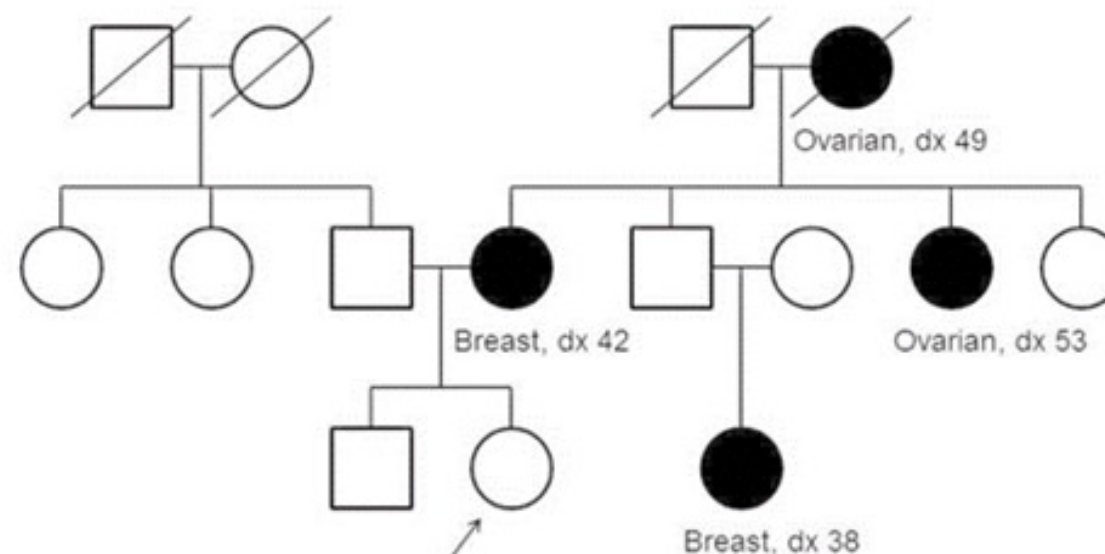




# DEJAVNIKI TVEGANJA – GENETSKI

- ▶ Genetski dejavniki so prisotni pri 10 % žensk z rakom jajčnikov
- ▶ Tveganje za rak jajčnikov:
  - ▶ 44 % pri mutaciji *BRCA 1* in 27 % pri *BRCA 2*
  - ▶ 20 % pri sindromu Lynch (hereditarni ne-polipozni kolorektalni sindrom)
  - ▶ 5,8 % *BRIP1*, 5,2 % *RAD51C*, 12 % *RAD51D*

Classic *BRCA1* Pedigree





# DEJAVNIKI TVEGANJA – REPRODUKTIVNI

- ▶ Starost ob menarhi in menopavzi – zanemarljiva
- ▶ Število porodov (več porodov, nižje tveganje)
  - ▶ Za vsako končano terminsko nosečnost  $RR = 0,76$
  - ▶ Nižje tveganje pri rojevanju v višji starosti; za vsakih 5 let višje starost ob porodu se zniža tveganje za RJ za 10 %
- ▶ Splav (?) – nasprotujoči rezultati raziskav
- ▶ Neplodnost, sama po sebi, ali zaradi zdravljenja (?) - nasprotujoči podatki
- ▶ Dojenje nižja tveganje sorazmerno z dolžino
  - < 6 m  $RR = 0,85$ ; 6 m  $RR = 0,73$ ; > 6 m  $RR = 0,64$



Vir: Reid BM. *Cancer Biol Med* 2017; Momenimovahed Z. *Int J Womens Health* 2019



# DEJAVNIKI TVEGANJA – HORMONSKA TERAPIJA

. . .

## ▶ Hormonska kontracepcija

- ▶ RR = 0,89 (oz. za 7 % znižano tveganje) za vsako leto uporabe
- ▶ Nižje tveganje ostaja še 10–15 let po končani uporabi



## ▶ HNZ

- ▶ povezava ni povsem jasna, nekoliko višje tveganje pri uporabi > 5 let
- ▶ za uporabo HNZ < 5 let: RR = 1,01
- ▶ > 5 let je RR = 1,41

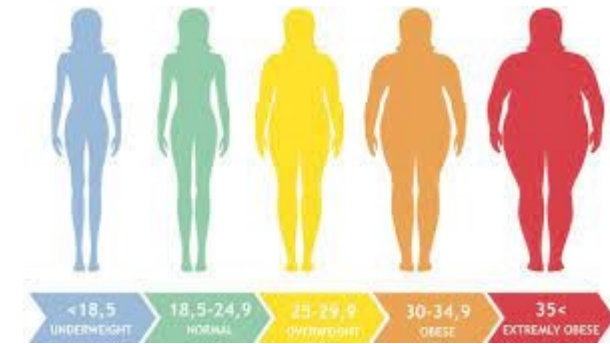




# DEJAVNIKI TVEGANJA – OSTALI

## ► Debelost

- Viša tveganje za „*low-risk*“ serozne tumorje
- RR = 1,2 za ITM 25–29,9 kg/m<sup>2</sup>
- RR = 1,3 za ITM > 30 kg/m<sup>2</sup>



## ► Kajenje

- Višje tveganje za mucinozne rake; RR = 2,25



*Antoniou A. J Hum Genet 2003; Lynch HT. Mol Oncol 2009; Song HL. J Clin Oncol 2015; Reid BM. Cancer Biol Med 2017*



# PATOLOŠKO RAZVRŠČANJE RAKOV JAJČNIKOV

## TUMORJI EPITELIJSKEGA IZVORA

Serozni

Mucinozni

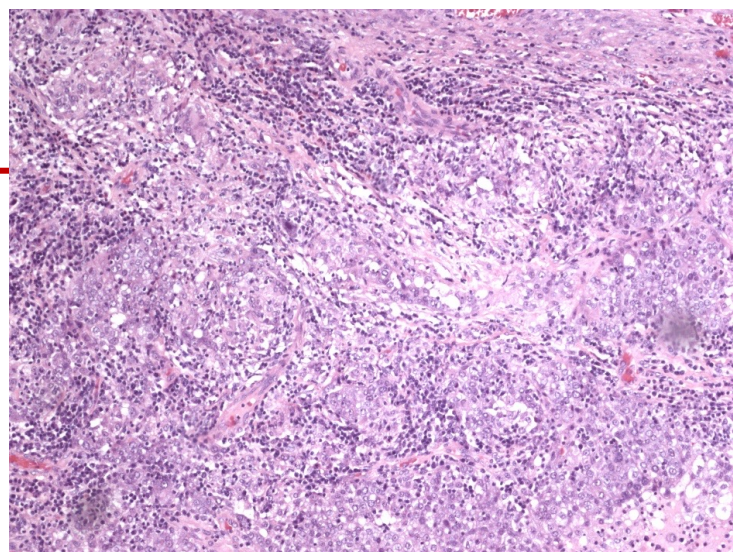
Endometrioidni

Svetlocelični

Brennerjev tumor

Serozno-mucinozni

Slabo diferencirani



## TUMORJI ZARODNIH CELIC

Disgerminom

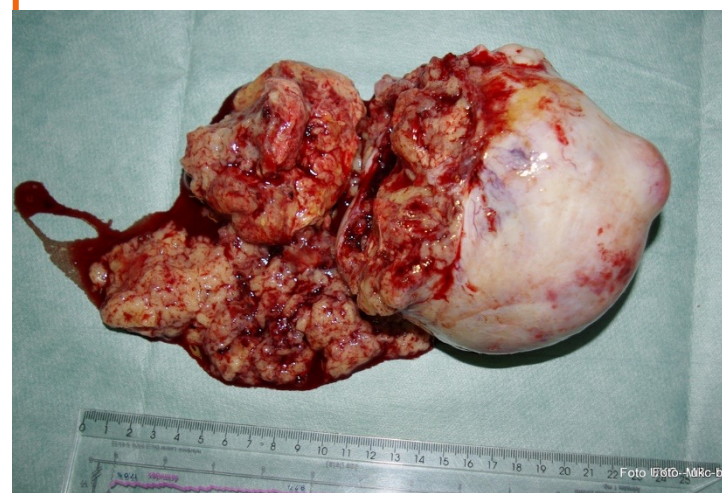
Tumor rumenjakeve vrečke

Nezreli teratom

Embriionalni karcinom

Mešani tumor zarodnih celic

Negestacijski horiokarcinom



## TUMORJI STROMALNEGA IZVORA

Fibrosarkom

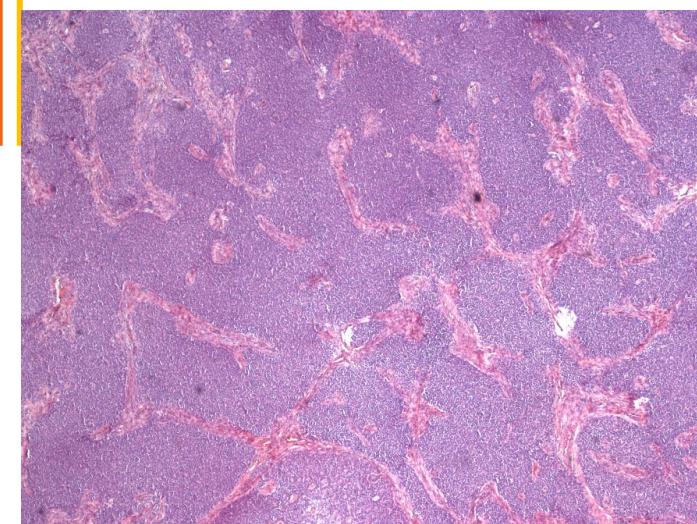
Maligni tumor steroidnih celic

Granulozocelični, odrasli tip

Granulozocelični, juvenilni tip

Tumor Sertolijevih in Leydigovih c.

*Sex-cord* t. z anularnimi tubuli





# KLINIČNI ZNAKI ZGODNJEGA RAKA JAJČNIKOV

• •

Znaki so nespecifični

- ▶ Občutek napihnjenosti
- ▶ Težave pri hranjenju, nauzea
- ▶ Bolečine v medenici in/ali trebuhu
- ▶ Pogosto uriniranje





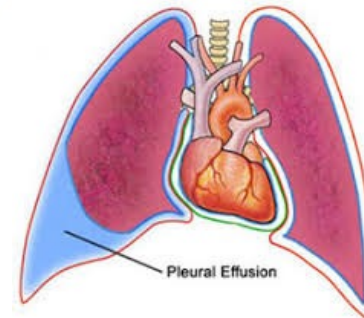
# KLINIČNI ZNAKI NAPREDOVALEGA RAKA JAJČNIKOV

Znaki so nespecifični

- Ascites



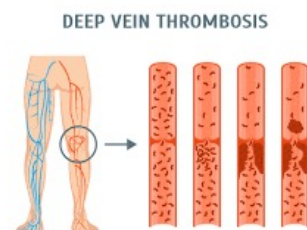
- Plevralni izliv



- Ileus



- Venske trombembolije



Zdrav Vestn 2007; 76: 179-83

179

Pregledni prispevek/Review article

## DIAGNOSTIČNI IN PROGNOŠTIČNI POMEN VENSKE TROMBEMOLIJE PRI RAKU JAJČNIKOV

DIAGNOSTIC AND PROGNOSTIC IMPORTANCE OF VENOUS THROMBOEMBOLISM IN OVARIAN CANCER

Dejan Kupnik,<sup>1</sup> Iztok Takač<sup>2</sup>

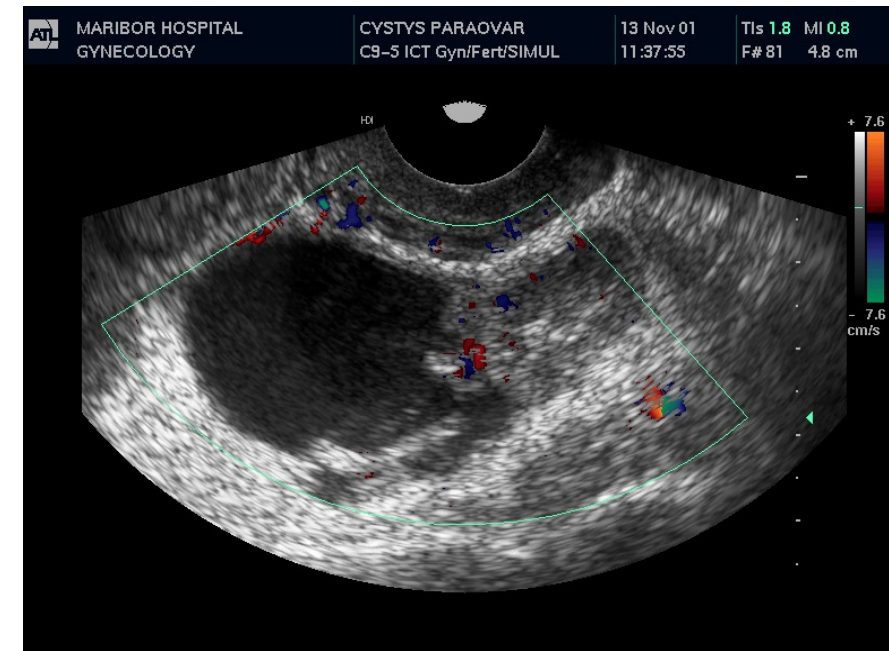
<sup>1</sup> Center za nujno medicinsko pomoč in reševalne prevoze Maribor, Zdravstveni dom dr. Adolfa Drolca Maribor, Ulica talcev 9, 2000 Maribor

<sup>2</sup> Služba za ginekologijo in perinatologijo, Splošna bolnišnica Maribor, Ljubljanska 5, 2000 Maribor



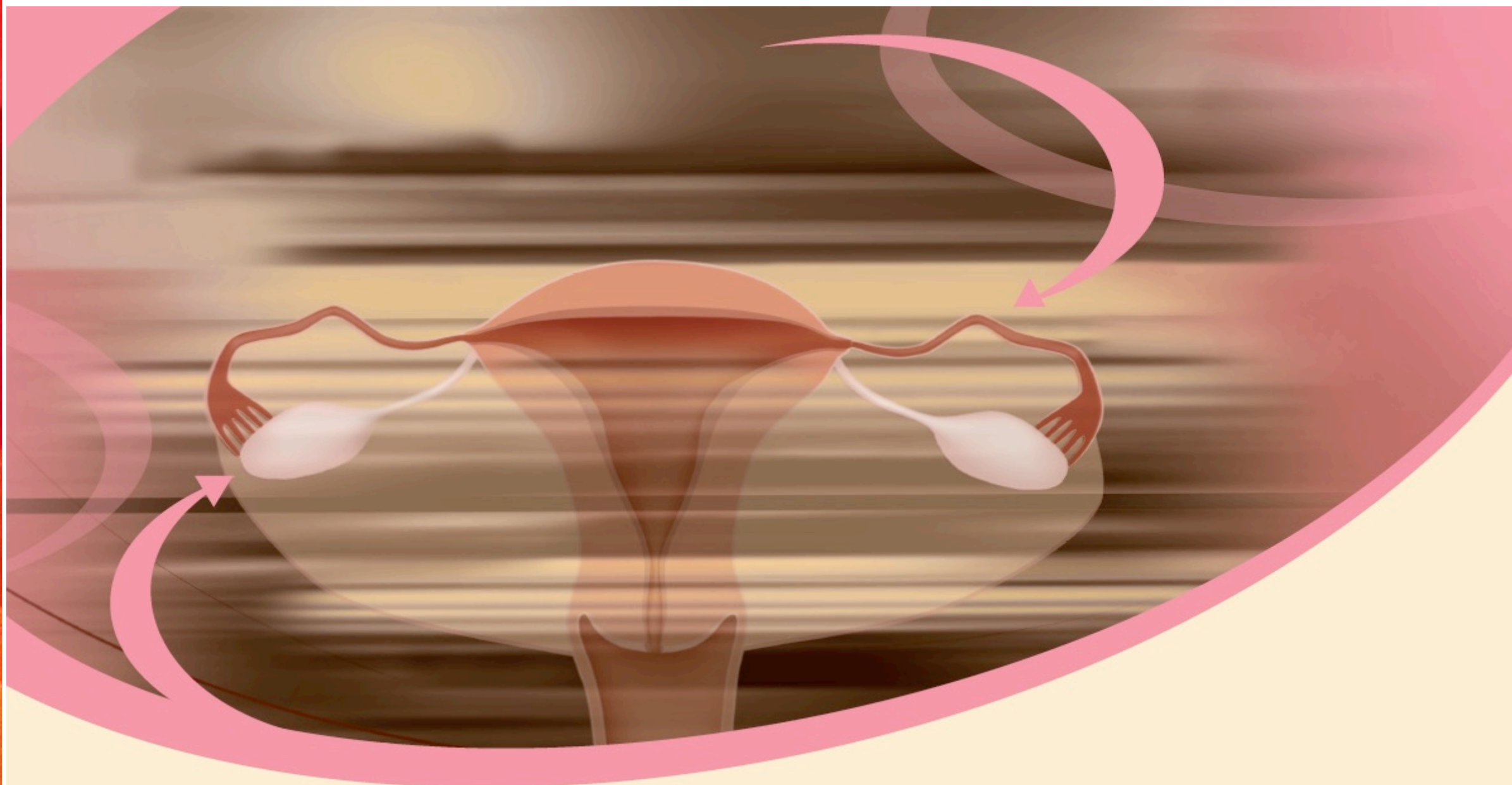
# DIAGNOSTIČNI POSTOPKI

- ▶ Klinični pregled (abdominalni, vaginalni, rektalni)
- ▶ UZ (vaginalni, abdominalni)
- ▶ Dodatne slikovne preiskave: CT prsnega koša in trebuha (MRI, po potrebi PET-CT)
- ▶ Laboratorijske preiskave, vključno s tumorskimi označevalci: CA 125, HE4
- ▶ Pri mladih ali sumu na ne-epitelne ali mucinozne tumorje dodatno: AFP, hCG, LDH, CEA, CA 19-9, inhibin B, AMH, estradiol, testosteron





# HVALA ZA POZORNOST



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

Ljubljana 2016



# POVEZAVA MED PREDOPERATIVNIMI VREDNOSTMI TUMORSKIH MARKERJEV IN USPEŠNOSTJO KIRURŠKE RESEKCIJE PRI RAKU JAJČNIKOV

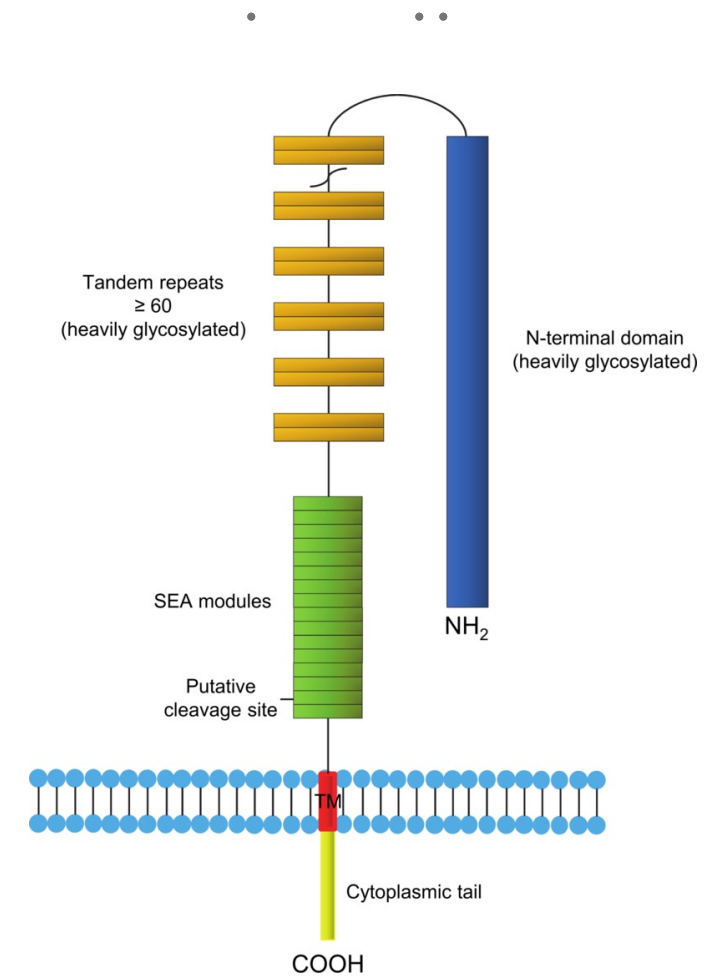
.. ..

*asist. dr. Sebastjan Merlo, dr.med.  
Onkološki inštitut Ljubljana*



# CA-125 – ZGRADBA

- Glikoprotein
- Kodira gen MUC16
- Sestavni del epitelijskega reproducivnega trakta
- Sinteza v celicah mezotela kot posledica mehanskega draženja ali kot posledica vnetnega odgovora (mediatorji TNF $\alpha$  in interleukini)





## CA-125 – KLINIČNA UPORABNOST

+

- Ocena odziva bolezni na sistemsko zdravljenje
- Sledenje po zaključenem zdravljenju

-

- Presejalno orodje; občutljivosti (61 – 90%), specifičnosti (35 – 91%).



# CA-125 IN RAK

- ▶ Rak jajčnika in jajcevoda
- ▶ Rak materničnega telesa
- ▶ Rak pljuč
- ▶ Rak dojke
- ▶ Rak GIT



## CA-125 PRI BENIGNIH OBOLENJIH

- ▶ Endometrioza
- ▶ Menstruacija
- ▶ PID (vnetja v medenici)
- ▶ Nosečnost
- ▶ Miomi maternice
- ▶ Bolezni jeter



# RAZISKAVA OI LJUBLJANA

- ▶ Retrospektivna raziskava
- ▶ 253 bolnic (Rak jajčnika, FIGO IIIC/IV)
- ▶ Skupine:
  - ▶ 1. NACT (215 žensk)
  - ▶ 2. PDS (38 žensk)
- ▶ Korelacija serumskih vrednosti CA-125 in kirurško resekcijo ter obdobje brez ponovitve bolezni (PFS) in celokupnega preživetja (OS)

## REZULTATI RAZISKAVE

- ▶ Mediana vrednost CA-125 višja v NACT kot v PDS skupini (972 IU/ml vs. 499 IU/ml)
- ▶ PFS: NACT – PDS (8 mesecev – 18 mesecev)
- ▶ OS: NACT – PDS (25 mesecev – 46 mesecev)
- ▶ Potrdili povezavo med vrednostjo CA-125 in obsegom kirurške resekcije



**TABLE 2.** Median and range CA-125 levels in different surgical outcomes in primary debulking surgery (PDS) and = neoadjuvant chemotherapy (NACT) group

Surgical outcomes	PDS (N = 38)	NACT (N = 215)	P value
<b>CA-125 at diagnosis IU/ml</b>			
Complete gross resection	359 59–5739	943 10–12803	0.006
Optimal resection	512 85–1117	1006 48–24824	
Suboptimal resection	1522 200–3569	1063 28–31481	
<b>CA-125 post NACT IU/ml</b>			
Complete gross resection		25 5–2074	↓ 97,3%
Optimal resection		36 15–2180	↓ 96,4% 0.020
Suboptimal resection		68 9–2657	↓ 93,6%

**TABLE 3.** Statistical cut off values of serum CA-125 level and probability to obtain complete gross or optimal cytoreduction

CA-125 level (IU/ml)	Sensitivity (%)	Number and percentage of patients	
50	96.5	9	3.5 %
100	86.5	33	13.0 %
250	74.0	66	26.1 %
500	58.0	98	38.7 %
750	50.0	128	50.6 %
1000	42.0	150	59.3 %



## ZAKLJUČKI RAZISKAVE

- ▶ Višja vrednost CA-125 → ↓ verjetnost optimalne citoredukcije
- ▶ CA-125 < 500IU/ml → velika verjetnost optimalne citoredukcije
- ▶ ↓ CA-125 po NACT za ≥96,4% → visoka verjetnost optimalne citoredukcije

# CA-125 PRI RAKU JAJČNIKA – LITER.

Received: 12 September 2019

Revised: 5 January 2020

Accepted: 12 January 2020

DOI: 10.1111/aogs.13814

## ORIGINAL RESEARCH ARTICLE



## CA-125 reduction during neoadjuvant chemotherapy is associated with success of cytoreductive surgery and outcome of patients with advanced high-grade ovarian cancer

Roy Kessous<sup>1</sup> | Michel D. Wissing<sup>2</sup> | Sabrina Piedimonte<sup>1</sup> | Jeremie Abitbol<sup>1</sup> | Liron Kogan<sup>1</sup> | Ido Laskov<sup>1</sup> | Amber Yasmeen<sup>1</sup> | Shannon Salvador<sup>1</sup> | Susie Lau<sup>1</sup> | Walter H. Gotlieb<sup>1</sup>

**Conclusions:** Reduction of CA-125 levels during neoadjuvant chemotherapy provides an early predictive tool that strongly correlates with successful cytoreductive surgery and long-term clinical outcome in women with advanced high-grade serous and endometrioid ovarian cancer.



[South Asian J Cancer](#). 2020 Jan-Mar; 9(1): 30–33.

doi: [10.4103/sajc.sajc\\_53\\_17](https://doi.org/10.4103/sajc.sajc_53_17)

PMCID: [PMC6956573](#)

PMID: [31956617](#)

## **Does preoperative CA-125 cutoff value and percent reduction in CA-125 levels correlate with surgical and survival outcome after neoadjuvant chemotherapy in patients with advanced-stage ovarian cancer? – Our experience from a tertiary cancer institute**

[Monisha Gupta](#), [Shilpa Mukesh Patel](#), [Ruchi Arora](#), [Rajneesh Tiwari](#), [Pariseema Dave](#), [Ava Desai](#), and [Meeta Mankad](#)

### **Conclusion:**

Our data showed that >95% fall in CA-125 and an absolute preoperative CA-125 value of <100 U/ml is associated with better surgical and survival outcome in women with advanced EOC. These data are important in patient counseling and treatment planning.



› [South Asian J Cancer. Jan-Mar 2020;9\(1\):30-33. doi: 10.4103/sajc.sajc\\_53\\_17.](#)

## Does preoperative CA-125 cutoff value and percent reduction in CA-125 levels correlate with surgical and survival outcome after neoadjuvant chemotherapy in patients with advanced-stage ovarian cancer? – Our experience from a tertiary cancer institute

Monisha Gupta <sup>1</sup>, Shilpa Mukesh Patel <sup>1</sup>, Ruchi Arora <sup>1</sup>, Rajneesh Tiwari <sup>1</sup>, Pariseema Dave <sup>1</sup>,  
Ava Desai <sup>1</sup>, Meeta Mankad <sup>1</sup>

**Conclusion:** Our data showed that >95% fall in CA-125 and an absolute preoperative CA-125 value of <100 U/ml is associated with better surgical and survival outcome in women with advanced EOC. These data are important in patient counseling and treatment planning.



Int J Gynecol Cancer. 2015 Jun;25(5):823-9. doi: 10.1097/IGC.0000000000000434.

## The Impact of Percent Reduction in CA-125 Levels on Prediction of the Extent of Interval Cytoreduction and Outcome in Patients With Advanced-Stage Cancer of Müllerian Origin Treated With Neoadjuvant Chemotherapy

Haider Mahdi <sup>1</sup>, Kathryn A Maurer, Benjamin Nutter, Peter G Rose

**Conclusions:** A reduction in CA-125 of at least 90% is associated with complete IDS, favorable pathologic response, and fewer bowel resections. A preoperative CA-125 < 20 suggests improved outcome. These findings are helpful for treatment planning and patient counseling.



Multicenter Study > Gynecol Oncol. 2014 Dec;135(3):542-6. doi: 10.1016/j.ygyno.2014.09.005.

Epub 2014 Sep 16.

## CA125 kinetic parameters predict optimal cytoreduction in patients with advanced epithelial ovarian cancer treated with neoadjuvant chemotherapy

Aurélie Pelissier<sup>1</sup>, Claire Bonneau<sup>2</sup>, Elisabeth Chéreau<sup>3</sup>, Thibault de La Motte Rouge<sup>4</sup>,  
Virginie Fourchette<sup>5</sup>, Emile Daraï<sup>6</sup>, Roman Rouzier<sup>7</sup>

**Conclusion:** Our data indicate that for advanced ovarian cancer, a CA125 level less than 75 UI/ml after the 3rd NAC was an independent predictor factor for complete IDS.



Meta-Analysis > J Surg Oncol. 2010 Jan 1;101(1):13-7. doi: 10.1002/jso.21398.

## Preoperative serum CA-125 levels and risk of suboptimal cytoreduction in ovarian cancer: a meta-analysis

Sokbom Kang <sup>1</sup>, Tae-Joong Kim, Byung-Ho Nam, Sang-Soo Seo, Byoung-Gie Kim, Duk-Soo Bae, Sang-Yoon Park

**Results:** A total of 2,192 patients were included in the analysis. The pooled optimal cytoreduction rate and the mean of median CA-125 levels were 53.7% and 580 U/ml, respectively. At the cut-off of 500 U/ml, overall sensitivity and specificity were 68.9% (95% confidence interval [CI] 62.0-75.1%) and 63.2% (95% CI 53.7-71.7%), respectively. Positive and negative likelihood ratios were 1.87 (95% CI 1.40-2.50) and 0.49 (95% CI 0.37-0.66). The CA-125 >500 U/ml showed strong association with a risk of suboptimal cytoreduction with an odds ratio of 3.69 (95% CI 2.02-6.73).

**Conclusions:** The current analysis indicates that CA-125 is a strong risk factor of suboptimal cytoreduction and it may be applied in preoperative counseling and treatment planning. However, it also shows that CA-125 lacks the ability to predict optimal cytoreduction accurately.





## Can the preoperative Ca-125 level predict optimal cytoreduction in patients with advanced ovarian carcinoma? A single institution cohort study

George Vorgias  , Christos Iavazzo, Panagiotis Savvopoulos, Eva Myriokefalitaki, Michael Katsoulis, Nickolas Kalinoglou, Thrassivoulos Akrivos

### Results

Preoperative Ca-125 proved to be a reliable predictor for optimal cytoreduction. The area under curve of the ROC curve was 0.89, 95% C.I. = [0.828–0.952], indicating very good discriminating capability. The level of 500 IU/ml was found to have the most predictive power. The sensitivity of Ca-125 at that level was 78.5%, the specificity 89.6%, the positive predictive value 84.2%, the negative predictive value 85.4% and its accuracy 85%. Furthermore, the likelihood ratio for correct discrimination between optimal and sub-optimal cytoreduction, dropped sharply from 6.33, 95% C.I. [5.19–10.91] at the level of 500 IU/ml to 0.58, 95% C.I. [0.21–1.63] at the level of 600 IU/ml.

### Conclusions

Our data indicate that preoperative Ca-125 is a good predictor for optimal cytoreduction. The best threshold for this prediction proved to be 500 IU/ml. These patients may be candidates for neo-adjuvant chemotherapy treatment. Nevertheless, all clinical and radiological findings must be co-evaluated.



# POMEN HISTOPATOLOŠKIH ZNAČILNOSTI IN STADIJA NA POTEK IN IZID BOLEZNI

.. ..

*Sonja Bebar  
Ljubljana, 20. maj 2021*



## POMEN HISTOPATOLOŠKIH ZNAČILNOSTI IN STADIJA NA POTEK IN IZID BOLEZNI

- Rak jajčnikov ima najslabše preživetje med vsemi ginekološkimi raki
- V zadnjih desetletjih je prišlo do napredka pri zdravljenju (kirurgija, citostatiki, tarčna zdravila)
- Približno polovica bolnic z rakom jajčnikov je živih 5 let po postavljeni diagnozi (47%)
- Če je bolezen odkrita v napredovalih stadijih (FIGO III in IV), je 5 – letno preživetje le okoli 29%
- Več kot tri četrtine bolezni odkrijemo v napredovalih stadijih
- Gre za heterogeno skupino bolezni, ki se med seboj razlikujejo po epidemioloških, molekularnih in kliničnih lastnostih



## HISTOPATOLOŠKA KLASIFIKACIJA

EPITELIJSKI RAK JAJČNIKOV (90%)

Serozni karcinom visoke stopnje malignosti (70%)

Endometrioidni karcinom (10%)

Svetlocelični karcinom (10%)

Mucinozni karcinom (3%)

Serozni karcinom nizke stopnje malignosti (5%)

Karcinosarkom

Maligni Brennerjev tumor (zelo redki)

NEEPITELIJSKI RAKI JAJČNIKOV

Stromalni tumorji

Germinalni tumorji

Na preživetje bolnic z rakom jajčnikov vpliva več delavnikov:

- Stadij bolezni
- Velikost ostanka bolezni po citoreduktivni operaciji
- Histologija
- Starost
- Stanje zmogljivosti
- Spremljajoče bolezni
- Rasna pripadnost



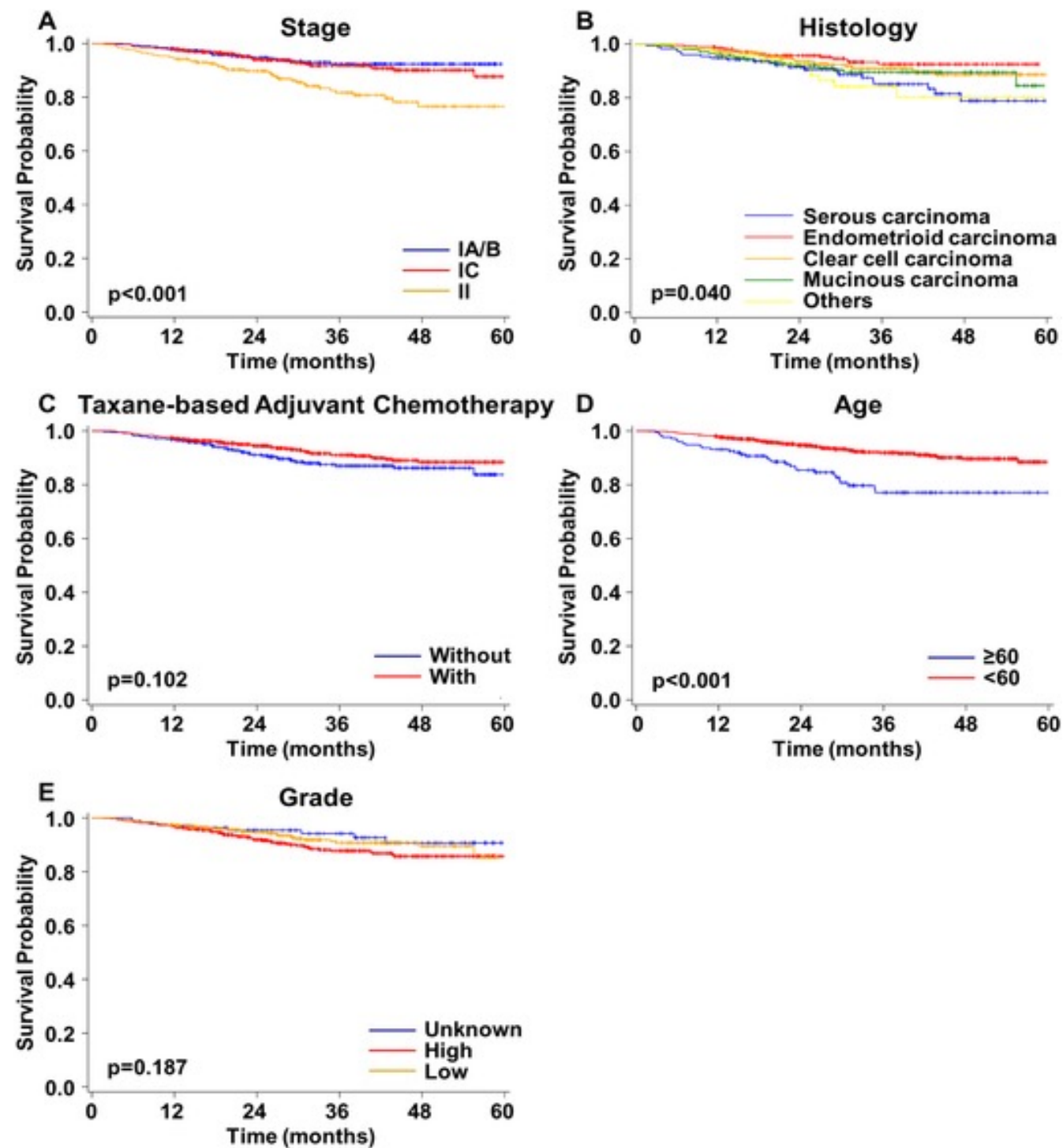
## PREŽIVETJE BOLNIC Z RAKOM JAJČNIKOV

• ••

### Boljše preživetje

- Mlajše bolnice
- Neserozna histologija
- Zgodnji stadiji bolezni
- Brez rezidualne bolezni po citoreduktivni kirurgiji
- Odsotnost ascitesa
- Nizke vrednosti CA 125

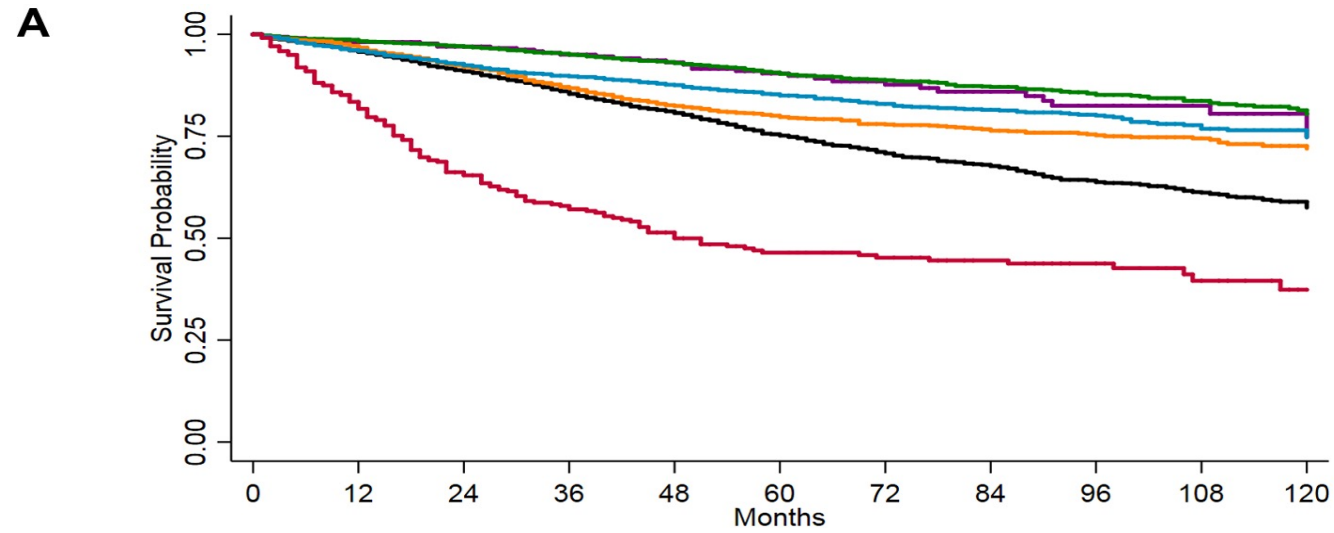
Fig 2. Overall survival curves for patients with early-stage epithelial ovarian cancer.



Chang LC, Huang CF, Lai MS, Shen LJ, Wu FLL, et al. (2018) Prognostic factors in epithelial ovarian cancer: A population-based study. *PLOS ONE* 13(3): e0194993. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0194993>

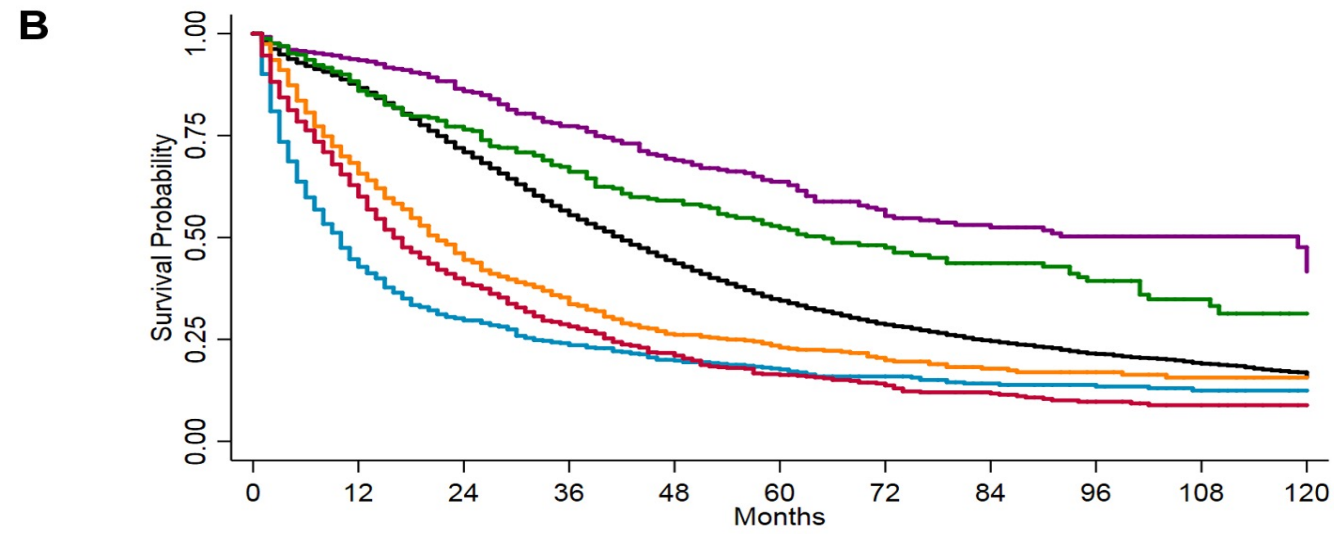


INVASIVE EPITHELIAL OVARIAN CANCER SURVIVAL BY HISTOTYPE AND DISEASE STAGE  
 JOURNAL OF THE NATIONAL CANCER INSTITUTE, VOLUME 111, ISSUE 1, JANUARY 2019



Number at risk

High-grade serous	3939	3378	2892	2395	1942	1525	1177	901	661	418	206
Low-grade serous	330	291	262	226	182	150	110	82	59	42	14
Endometrioid	2452	2151	1867	1615	1378	1122	910	702	520	337	163
Clear cell	1950	1674	1419	1161	932	768	614	469	350	237	113
Mucinous	1935	1618	1391	1176	1000	835	661	536	403	253	134
Carcinosarcoma	342	244	173	140	109	87	71	59	43	25	9

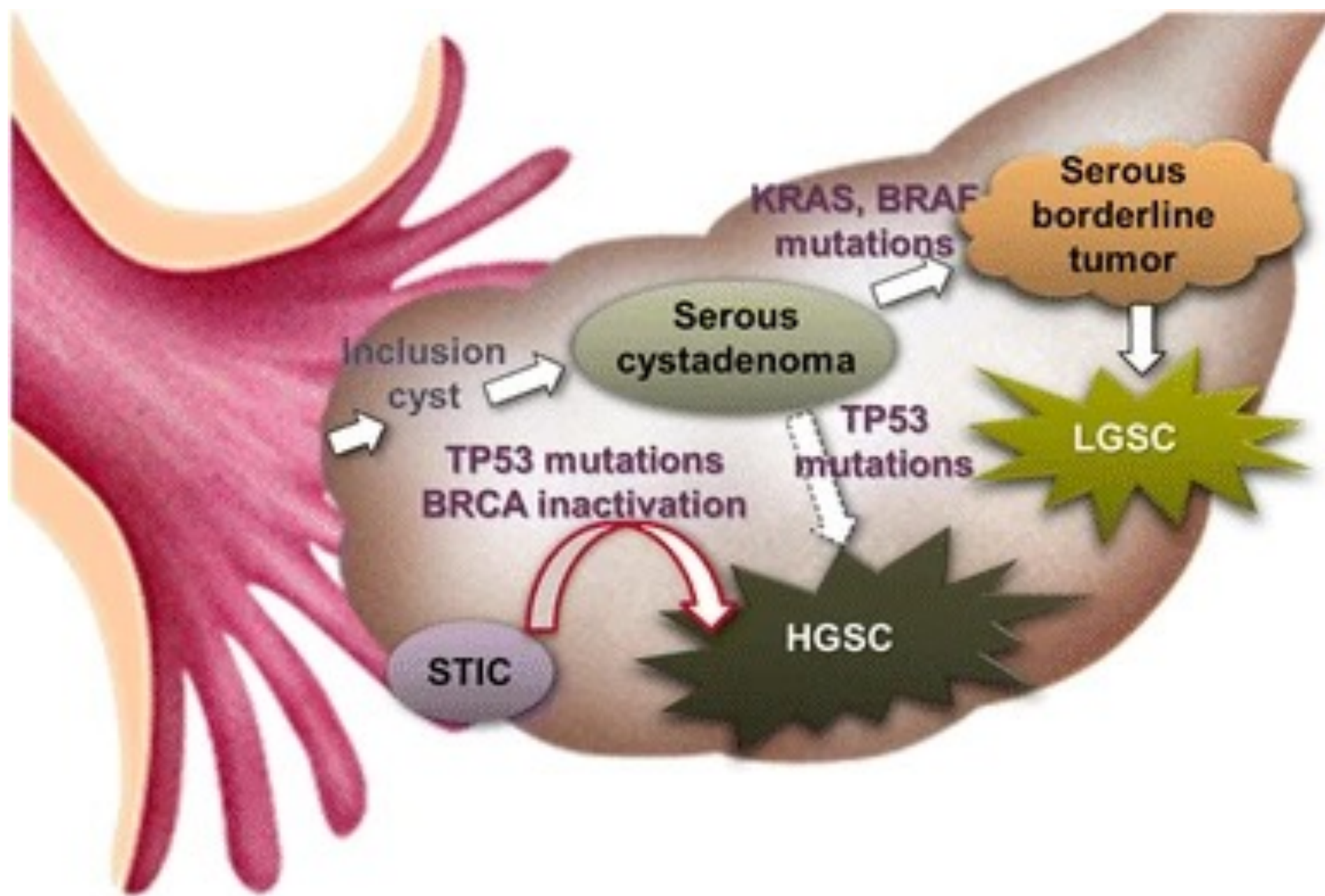


Number at risk

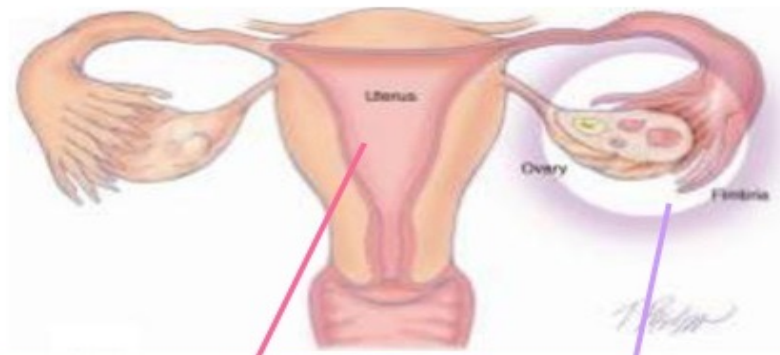
High-grade serous	13898	11098	8173	5622	3824	2526	1710	1150	726	424	179
Low-grade serous	378	320	277	222	181	147	109	87	62	34	16
Endometrioid	330	262	211	166	131	105	80	57	42	21	9
Clear cell	745	464	279	189	117	93	68	45	31	19	10
Mucinous	706	285	181	134	102	76	60	42	34	22	12
Carcinosarcoma	1039	560	319	201	130	84	60	42	26	17	6

— High-grade serous    — Low-grade serous    — Endometrioid  
— Clear cell    — Mucinous    — Carcinosarcoma

## NIZKO MALIGNI (LOW GRADE) IN VISOKO MALIGNI (HIGH GRADE) TUMORJI JAJČNIKOV

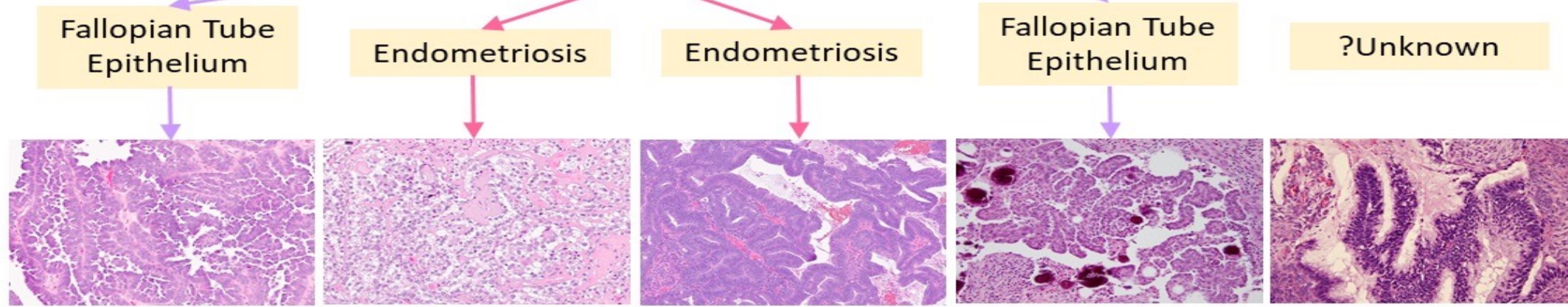






?Retrograde Menstruation

Origin



	<b>High-Grade Serous Carcinoma</b>	<b>Clear Cell Carcinoma</b>	<b>Endometrioid Carcinoma</b>	<b>Low-Grade Serous Carcinoma</b>	<b>Mucinous Carcinoma</b>
% of all Ovarian Carcinomas	~70%	~10%	~10%	<5%	<5%
Precursor Lesions	Serous tubal intraepithelial carcinoma (STIC)	Clear Cell Borderline Tumor	Endometrioid Borderline Tumor	Serous Borderline Tumor	Mucinous Borderline Tumor
Inherited Syndromes	BRCA1/2, Hereditary Breast and Ovarian Cancer (HBOC)	Lynch Syndrome	Lynch Syndrome	?	?
Common Mutations and Molecular Aberrations	TP53 BRCA1/2 and HRD Chromosomal instability Aneuploidy (100%)	ARID1A PIK3CA CTNNB1 PPP2R1A MSI	PTEN CTNNB1 ARID1A PPP2R1A MSI	KRAS BRAF	KRAS HER2 amplification
Potential Molecular Targeted Therapies	PARP inhibitors, immune checkpoint inhibitors	Tyrosine kinase inhibitors	mTOR inhibitors	MEK1/2 inhibitors	Trastuzumab

## VPLIV RASE NA PREŽIVETJE

- Rasna pripadnost vpliva na preživetje
- Serozni karcinom je v svetovnem merilu najpogostejši s 70% deležem, na Tajskem je ta delež le 20 do 30%, je pa toliko večji delež svetloceličnih, endometrioidnih in mucinoznih karcinomov
- Azijke, ki živijo v ZDA imajo boljše 5-letno preživetje, zbole vajo mlajše, z zgodnejšimi stadiji bolezni, ki so neseroznega tipa
- Svetlocelični karcinom je redek na zahodu, a veliko pogostejši med Japonkami in Tajkami, kjer dosega delež 19% do 25%
- Delež endometrioidnega karcinoma je na zahodu 19%, med azijsko žensko populacijo pa preko 27%



## NOVA IN STARA FIGO KLASIFIKACIJA

FIGO (2013)		FIGO (ovary, 1988)	
I	Tumor confined to ovaries or <b>fallopian tube(s)</b>	I	Tumor limited to ovaries
IA	Tumor limited to 1 ovary (capsule intact) or <b>fallopian tube</b>	IA	Tumor limited to 1 ovary
IB	<b>Tumor limited to both ovaries or fallopian tubes</b>	IB	Tumor limited to both ovaries
IC	<b>Tumor limited to 1 or both ovaries or fallopian tubes, with any of the following</b>	IC	Tumor limited to 1 or both ovaries with any of the following: capsule ruptured, tumor on ovarian surface; malignant cells in ascites
IC1	<b>Surgical spill</b>	IC(1/2)	Malignant cells in peritoneal washings/ascites
IC2	<b>Capsule ruptured before surgery or tumor on ovarian or fallopian tube surface</b>	IC(a/b)	Capsule ruptured before surgery/surgical spill
IC3	<b>Malignant cells in the ascites</b>		
II	Tumor involves 1 or both ovaries or <b>fallopian tubes</b> with pelvic extension or <b>primary peritoneal cancer</b>	II	Tumor involves 1 or both ovaries with pelvic extension
IIA	Extension and/or implants on uterus and/or fallopian tubes and/or ovaries	IIA	Extension and/or implants on uterus and/or tube(s)
IIB	Extension to other pelvic intraperitoneal tissues	IIB	Extension to other pelvic tissues
		IIC	Pelvic extension with malignant cells in ascites
III	Tumor with spread to peritoneum outside the pelvis and/or metastasis to retroperitoneal lymph nodes	III	Tumor with peritoneal metastases outside pelvis and/or regional lymph node metastasis
IIIA1	<b>Positive retroperitoneal lymph nodes only</b>	IIIA	Microscopic peritoneal metastasis beyond pelvis
IIIA1 (i)	<b>Metastasis ≤ 10 mm</b>		
IIIA1 (ii)	<b>Metastasis &gt; 10 mm</b>		
IIIA2	Microscopic extrapelvic peritoneal involvement		
IIIB	Macroscopic peritoneal metastasis beyond pelvis ≤2 cm	IIIB	Macroscopic peritoneal metastasis beyond pelvis ≤2 cm
IIIC	Macroscopic peritoneal metastasis beyond pelvis >2 cm	IIIC	Peritoneal metastasis beyond pelvis >2 cm and/or regional lymph node metastasis
IV	Distant metastasis excluding peritoneal metastases	IV	Distant metastasis (excludes peritoneal metastasis)
IVA	<b>Pleural effusion with positive cytology</b>		
IVB	Parenchymal metastases and metastases to extraabdominal organs		

# OVARIAN CANCER

## survival rates

	Invasive epithelial ovarian cancer	Ovarian stromal tumors	Ovarian germ cell tumors	Fallopian tube carcinoma
<b>Stage 1</b>	90%	95%	98%	87%
<b>Stage 2</b>	70%	78%	94%	86%
<b>Stage 3</b>	39%	65%	87%	52%
<b>Stage 4</b>	17%	35%	69%	40%

Source: <https://www.cancer.org/cancer/ovarian-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html> **healthline**



## PREŽIVETJE PO STADIJIH BOLEZNI

- Stage IA - 87%
- Stage IB - 71%
- Stage IC - 79%
- Stage IIA - 67%
- Stage IIB - 55%
- Stage IIC – 57
- Stage IIIA – 41%
- Stage IIIB - 25%
- Stage IIIC - 23%
- Stage IV - 11%
- Overall survival rate – 46%

## EUROCARE – 5 (2015)

Age-standardised 1-year, 5-year relative survival, and 5-year relative survival conditional to surviving 1 year, with 95% confidence intervals in parentheses

	Number of cases	1-year		5-year		Conditional	
<b>Northern Europe</b>	<b>18,724</b>	<b>76.4</b>	<b>( 75.7- 77.0)</b>	<b>41.1</b>	<b>( 40.3- 42.0)</b>	<b>53.9</b>	<b>( 52.8- 54.9)</b>
Denmark	4,637	70.5	( 69.1- 71.8)	35.5	( 33.9- 37.2)	50.4	( 48.2- 52.6)
Finland	3,937	76.4	( 75.0- 77.7)	43.1	( 41.3- 45.0)	56.5	( 54.3- 58.7)
Iceland	150	71.8	( 65.1- 79.1)	39.1	( 31.5- 48.5)	54.5	( 44.9- 66.1)
Norway	3,719	76.3	( 74.9- 77.7)	41.4	( 39.5- 43.4)	54.3	( 52.0- 56.7)
Sweden	6,281	81.1	( 80.1- 82.1)	44.1	( 42.6- 45.6)	54.3	( 52.6- 56.1)
<b>Ireland and UK</b>	<b>51,024</b>	<b>62.7</b>	<b>( 62.2- 63.1)</b>	<b>31.0</b>	<b>( 30.6- 31.5)</b>	<b>49.5</b>	<b>( 48.9- 50.2)</b>
Ireland	2,599	61.4	( 59.6- 63.3)	30.3	( 28.4- 32.5)	49.4	( 46.5- 52.5)
UK, England	39,620	62.6	( 62.2- 63.1)	30.6	( 30.0- 31.1)	48.8	( 48.1- 49.6)
UK, Northern Ireland	1,293	62.7	( 60.2- 65.3)	32.3	( 29.4- 35.5)	51.5	( 47.3- 56.0)
UK, Scotland	4,752	65.1	( 63.8- 66.4)	34.0	( 32.5- 35.6)	52.3	( 50.2- 54.5)
UK, Wales	2,760	59.8	( 58.1- 61.6)	31.7	( 29.7- 33.7)	52.9	( 50.0- 56.0)
<b>Central Europe</b>	<b>37,796</b>	<b>73.7</b>	<b>( 73.3- 74.2)</b>	<b>40.5</b>	<b>( 39.9- 41.1)</b>	<b>55.0</b>	<b>( 54.3- 55.7)</b>
Austria	5,932	71.9	( 70.8- 73.1)	41.4	( 40.0- 42.9)	57.6	( 55.8- 59.5)
Belgium	4,583	77.1	( 75.9- 78.3)	42.4	( 40.7- 44.1)	55.0	( 53.0- 57.1)
France	2,945	77.3	( 75.7- 78.8)	40.1	( 38.2- 42.1)	51.9	( 49.7- 54.3)
Germany	13,307	73.7	( 72.9- 74.4)	40.3	( 39.3- 41.3)	54.7	( 53.5- 56.0)
Switzerland	1,538	76.9	( 74.9- 79.0)	38.9	( 36.1- 42.0)	50.6	( 47.2- 54.3)
The Netherlands	9,491	71.6	( 70.7- 72.5)	39.9	( 38.7- 41.1)	55.7	( 54.2- 57.2)
<b>Southern Europe</b>	<b>21,971</b>	<b>69.1</b>	<b>( 68.5- 69.7)</b>	<b>38.0</b>	<b>( 37.3- 38.7)</b>	<b>55.0</b>	<b>( 54.1- 55.9)</b>
Croatia	3,872	61.7	( 60.1- 63.3)	38.6	( 36.6- 40.7)	62.5	( 59.8- 65.4)
Italy	11,759	70.9	( 70.2- 71.7)	38.1	( 37.2- 39.1)	53.7	( 52.5- 55.0)
Malta	288	59.8	( 54.2- 65.5)	39.3	( 32.8- 47.0)	65.9	( 56.5- 76.7)
Portugal	2,395	71.8	( 69.6- 73.6)	41.0	( 38.7- 43.4)	57.2	( 54.4- 60.1)
Slovenia	1,446	72.7	( 70.3- 75.2)	37.9	( 35.0- 41.1)	52.2	( 48.6- 56.0)
Spain	2,211	69.6	( 67.7- 71.6)	36.8	( 34.7- 39.0)	52.8	( 50.2- 55.6)
<b>Eastern Europe</b>	<b>27,879</b>	<b>62.2</b>	<b>( 61.6- 62.8)</b>	<b>34.4</b>	<b>( 33.7- 35.1)</b>	<b>55.3</b>	<b>( 54.3- 56.3)</b>
Bulgaria	6,208	57.1	( 55.7- 58.6)	33.4	( 31.7- 35.2)	58.5	( 55.9- 61.1)
Czech Republic	8,825	65.5	( 64.5- 66.6)	36.3	( 35.1- 37.6)	55.4	( 53.7- 57.2)
Estonia	1,217	63.2	( 60.4- 66.0)	34.1	( 31.0- 37.6)	54.0	( 49.5- 59.0)
Latvia	2,205	63.6	( 61.5- 65.9)	33.7	( 31.3- 36.3)	52.9	( 49.6- 56.5)
Lithuania	2,789	59.2	( 57.4- 61.1)	31.7	( 29.8- 33.8)	53.6	( 50.7- 56.6)
Poland	3,704	63.3	( 61.6- 65.1)	34.5	( 32.5- 36.5)	54.4	( 51.7- 57.3)
Slovakia	2,931	63.0	( 61.0- 65.0)	34.5	( 32.2- 36.8)	54.7	( 51.6- 58.0)
<b>Europe</b>	<b>157,394</b>	<b>70.3</b>	<b>( 69.9- 70.7)</b>	<b>37.6</b>	<b>( 37.2- 38.0)</b>	<b>53.5</b>	<b>( 52.9- 54.1)</b>

Age-standardised 5-year relative survival (%)



## Ovary and uterine adnexa

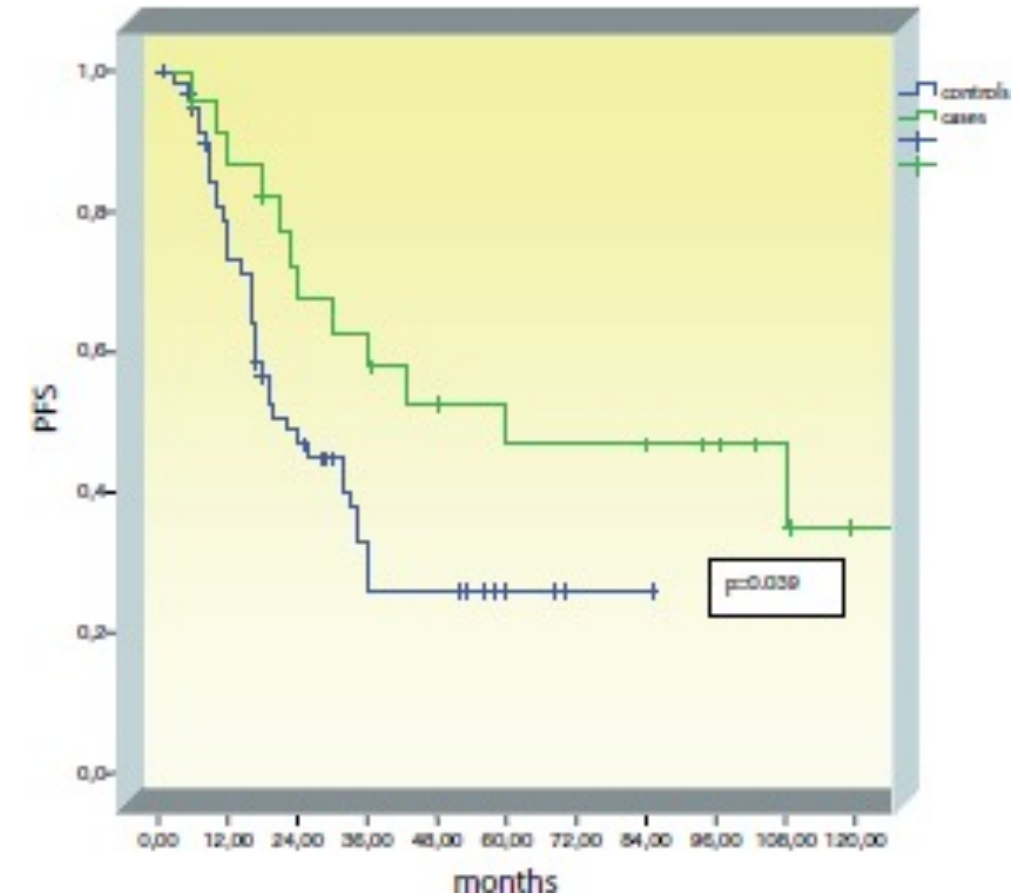
European age-specific and age-standardised observed (obs, %) and relative (rel, %) survival

Age group	Number of cases	1-year	3-year	5-year	
15-44	14,549	obs	90.9	78.2	70.5
		rel	91.0	78.4	70.9
45-54	25,887	obs	88.2	67.7	55.3
		rel	88.5	68.3	56.1
55-64	37,744	obs	82.4	56.3	43.1
		rel	82.8	57.3	44.5
65-74	40,137	obs	70.7	43.5	31.3
		rel	71.6	45.5	33.9
75+	39,076	obs	43.6	21.9	14.5
		rel	46.4	26.2	20.1
All cases	157,393	obs	69.0	45.5	34.8
		rel	70.3	47.7	37.6



## MUTACIJE BRCA1/2

- Mlajše bolnice, BRCA1
- Serozni karcinomi
- Ni mejno malignih tumorjev
- Boljši odgovor na terapijo s preparati platine
- Boljši odgovor na zdravljenje s PARP inhibitorji
- Daljši interval brez ponovitve bolezni
- Nosilke BRCA2 mutacije imajo boljše preživetje kot nosilke BRCA 1 mutacije ali spontano obolele





# SMISELNOST LIMFADENEKTOMIJE PRI RAKU JAJČNIKOV

.. ..  
*izr. prof. dr. Špela SMRKOLJ, dr. med.*  
*Ginekološka klinika UKCLJ*



# KAJ JE LIMFADENEKTOMIJA?

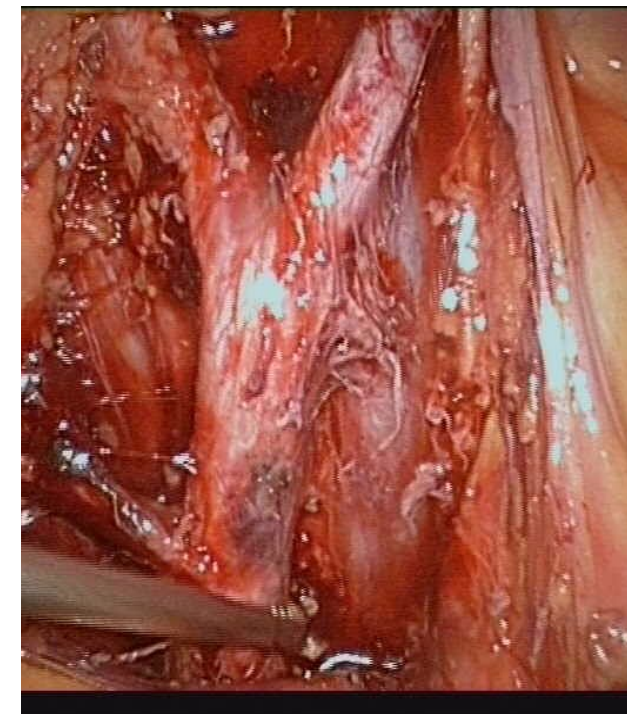
- **limfadenektomija** -e ž operacijska odstranitev ene bezgavke ali več bezgavk sin. lymphadenectomy

Vir: <https://www.termania.net/slovarji/95/slovenski-medicinski-slovar>

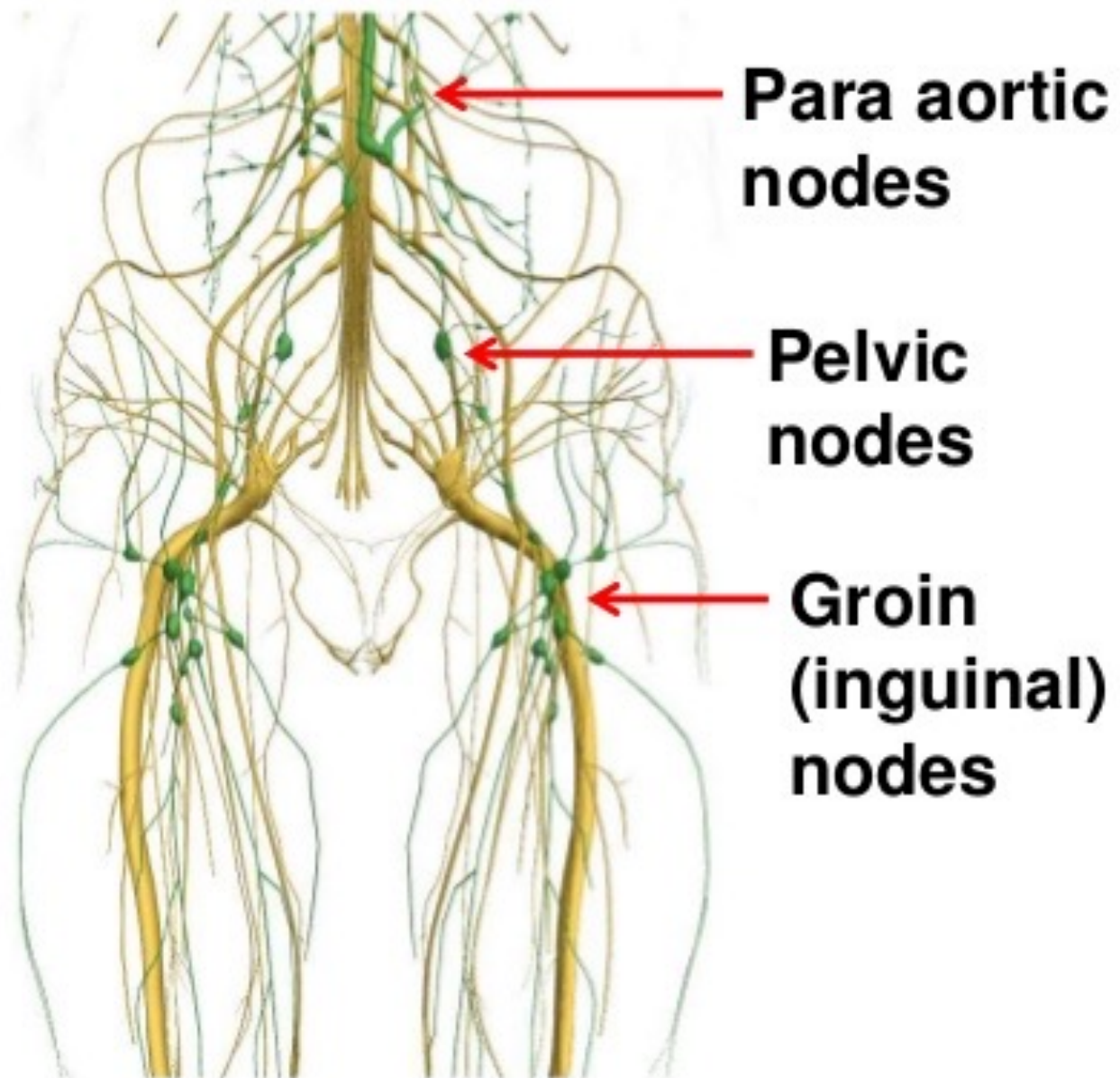
*Vrste:*

- *Pelvična limfadenektomija (bezgavke ob a. Iliaki eksterni ter obturatorne bezgavke) (PL, LPL)*
- *Paraaortna limfadenektomija (PAL)...*
- **Biopsija varovalne bezgavke (SNB):**

Varovalna bezgavka je opredeljena kot prva bezgavka v limfatičnem bazenu, v katero se drenira limfa iz primarnega tumorja.



## Female Pelvic Lymph Nodes



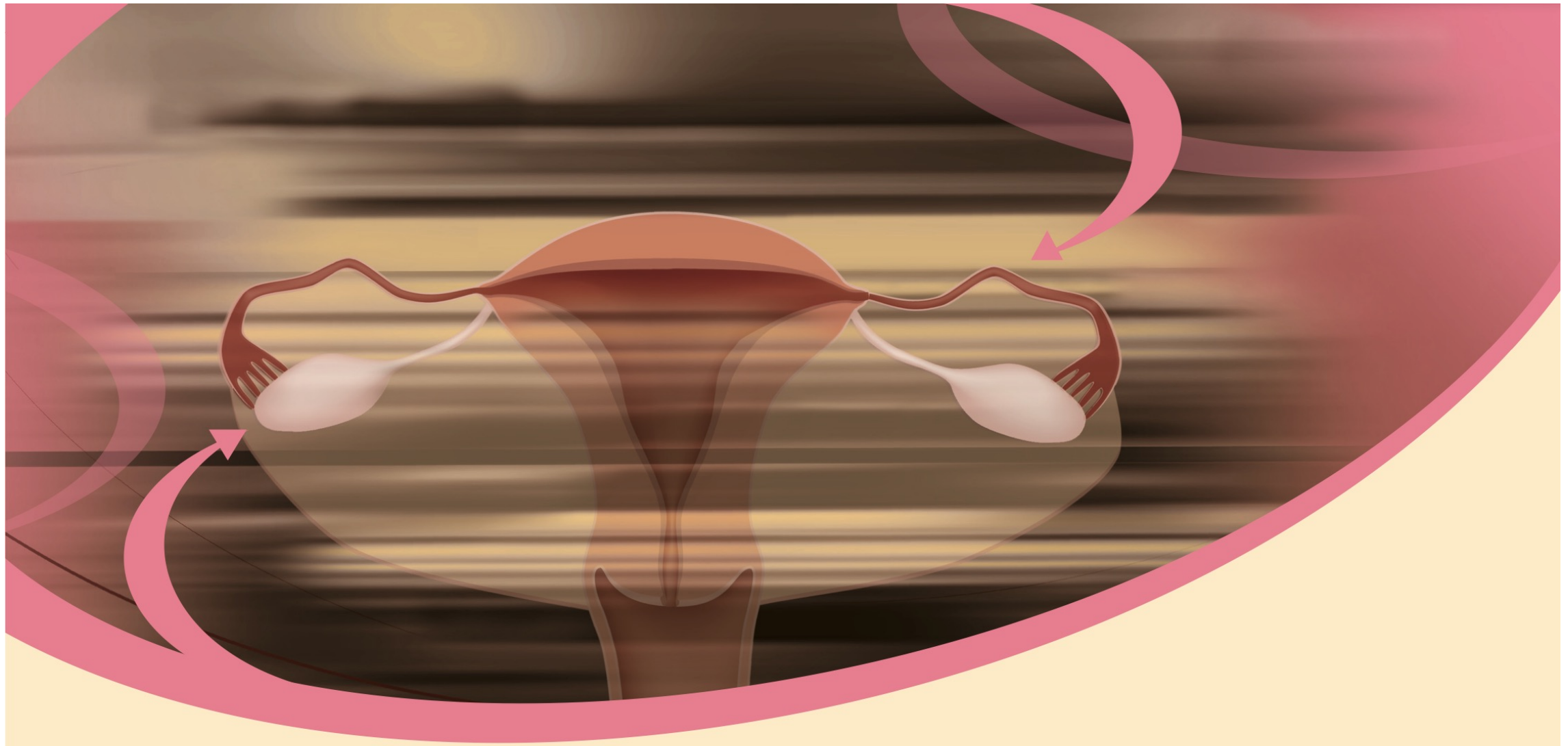
Vir: <https://liverpoolclinicalskills.com/wp-content/uploads/2018/10/03-Female-genital-examination-study-guide-for-web.pdf>



# KAKŠNA JE VLOGA LIMFADENEKTOMIJE PRI OBRAVNAVI BOLNIC Z RAKOM JAJČNIKOV?

- ▶ **ocena napredovanja bolezni** (SNB oz. PL in PAL izvedemo kot „kirurški staging“ v okviru zamejitvene operacije pri raku jajčnikov).
- ▶ PL in PAL kot **sestavni del popolne citoreduktivne operacije** (popolna odstranitev tumorja in zasevkov – tudi v bezgavkah – ne glede na lokacijo. Z odstranitvijo zasevkov in slabo prekrvljenih tkiv, ki lahko povzročajo odpornost bolezni na zdravljenje s kemoterapijo, spremenimo mikrookolje tumorja, kar pomaga k večjemu učinku zdravljenja s sistemsko terapijo).

# TRENTNO STANJE GLEDE LIMFADENEKTOMIJE PRI OBRAVNAVI BOLNIC Z RAKOM JAJČNIKOV – V SLOVENIJI



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

Ljubljana 2016



## IZ TEKSTA SLOVENSКИH SMERNIC, 2016:



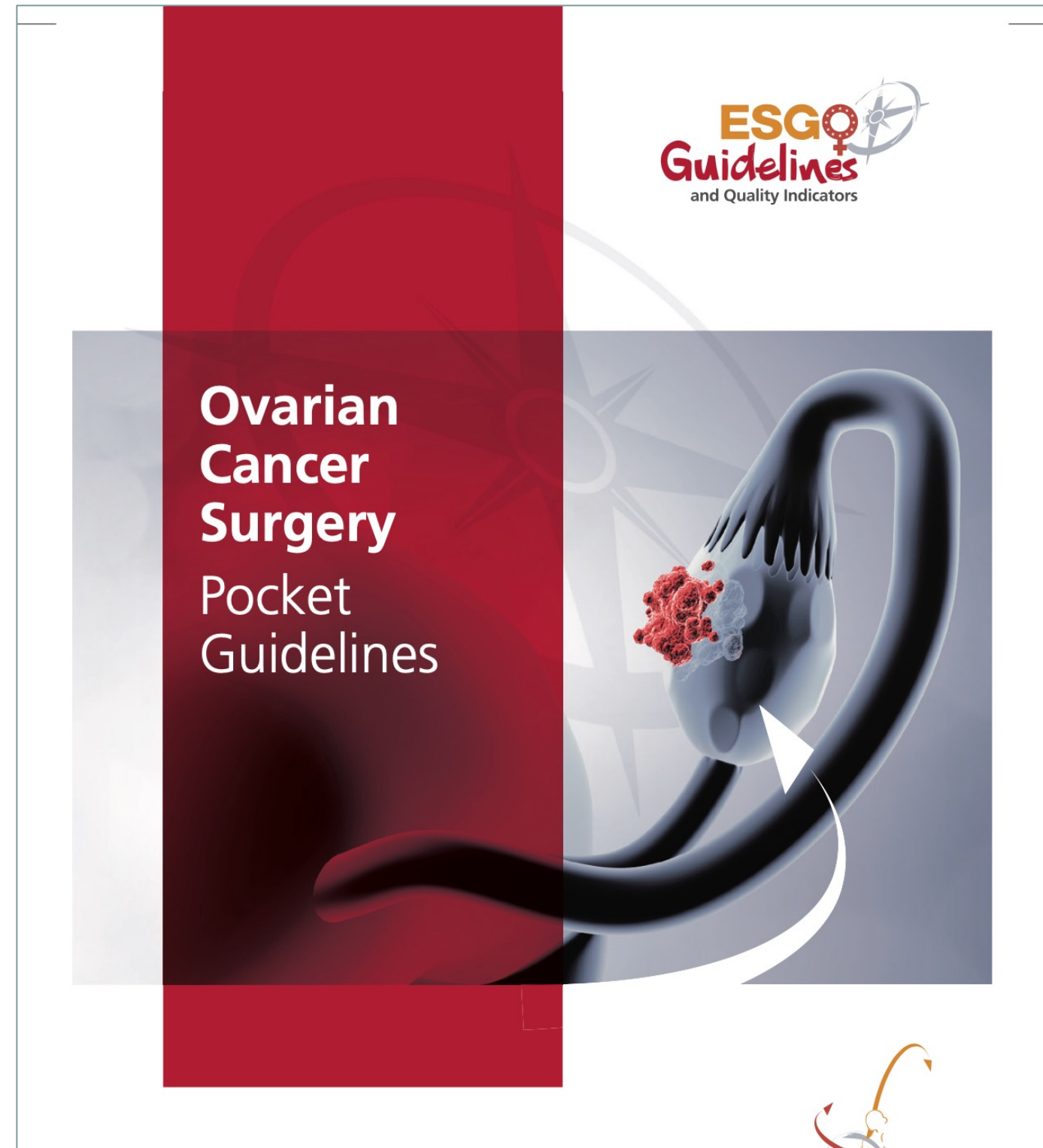
- Po kirurški postavitvi diagnoze raka jajčnikov, sledi **ocena napredovanja bolezni** (z zamejitveno operacijo ali t. i. staging operacijo). Del te sta tudi SNL oz. PL ter PAL. Ocena je pomembna pri **zgodnji obliki bolezni**, saj usmerja nadaljnje zdravljenje in prognozo. Na podlagi celovite ocene napredovanja bolezni najdemo višji stadij bolezni pri tretjini bolnic z zgodnjim rakom jajčnikov ali jajcevodov.
- Standardno kirurško zdravljenje je popolna odstranitev tumorja in zasevkov ne glede na lokacijo, torej t. i. popolna kirurška citoredukcija. Z njo pri **napredovali obliki raka** omogočamo odstranitev tumorskih mas, zmanjšanje ascitesa, odstranitev zasevkov in slabo prekrvljenih tkiv. **Sistemska limfadenektomija (staging) načeloma ni smiselna**, odstranjujemo pa pakete povečanih bezgavk, kot del citoreduktivnega zdravljenja.

# TRENTNO STANJE GLEDE LIMFADENEKTOMIJE PRI OBRAVNAVNI BOLNIC Z RAKOM JAJČNIKOV – V EVROPI ..

ESGO, 2017

*Dostopno na:*

*[https://www.esgo.org/media/2015/12/  
ESGO\\_PG\\_ovarian\\_cancer\\_surgery\\_A6\\_  
V04\\_press.pdf](https://www.esgo.org/media/2015/12/ESGO_PG_ovarian_cancer_surgery_A6_V04_press.pdf)*

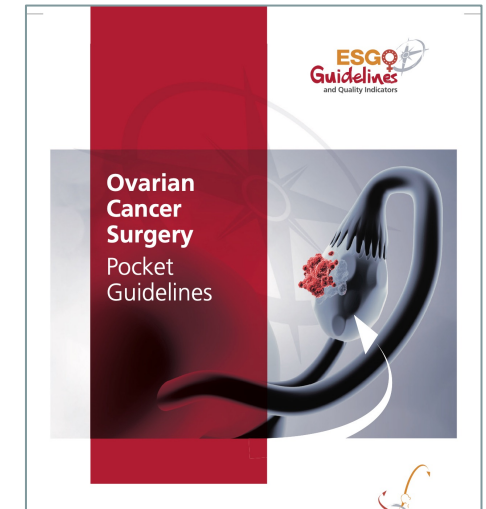




# IZ TEKSTA ESGO SMERNIC, 2017:

## SURGICAL MANAGEMENT FOR STAGE I-II OVARIAN CANCER

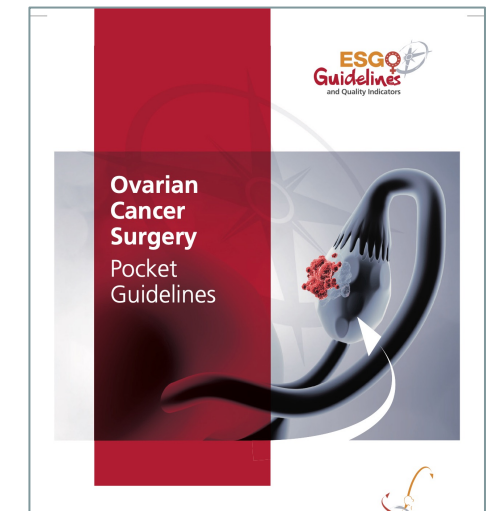
B	Midline laparotomy is recommended to surgically manage early ovarian cancers. Apparent stage I could potentially be managed laparoscopically by a gynaecological oncologist with the appropriate expertise able to perform an adequate surgical staging laparoscopically. Rupture of an intact primary tumour with spillage of tumour cells at the time of dissection and extraction of the specimen should be avoided.
B	Intraoperative rupture of a yet-unruptured adnexal mass should be avoided.
B	The availability of frozen section may allow the necessary surgical assessment to be completed at the time of initial surgery. It is understood that frozen section may not be conclusive and that definitive pathology is the gold standard of diagnosis.
✓	In the absence of frozen section or in the case of an inconclusive frozen section, a two-step procedure should be preferred.
✓	Total hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy are standard.
C	Fertility-preserving surgery (unilateral salpingo-oophorectomy) should be offered to selected premenopausal patients desiring fertility <sup>3</sup> .
B	Laparoscopic restaging is an acceptable approach if performed by a gynaecologic oncologist with adequate expertise to perform a comprehensive assessment.
✓	Visual assessment of the entire peritoneal cavity is recommended.
C	Peritoneal washings or cytology, taken prior to manipulation of the tumour, are recommended.
C	When no suspicious implants are found in the pelvis, paracolic areas, and subdiaphragmatic areas, blind peritoneal biopsies are recommended.
C	At least infracolic-omentectomy is recommended.
B	Bilateral pelvic and para-aortic lymph node dissection up to the level of the left renal vein (with the exception of stage I expansile type mucinous adenocarcinomas) are recommended.



# IZ TEKSTA ESGO SMERNIC, 2017:

## SURGICAL MANAGEMENT FOR STAGE III-IV OVARIAN CANCER

A	Complete resection of all visible disease is the goal of surgical management. Voluntary use of incomplete surgery (upfront or interval) is discouraged.
✓	<p>Criteria against abdominal debulking are:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diffuse deep infiltration of the root of small bowel mesentery;</li> <li>• Diffuse carcinomatosis of the small bowel involving such large parts that resection would lead to short bowel syndrome (remaining bowel &lt; 1.5 m),</li> <li>• Diffuse involvement/deep infiltration of Stomach/duodenum (limited excision is possible), and Head or middle part of pancreas (tail of the pancreas can be resected);</li> <li>• Involvement of truncus coeliacus, hepatic arteries, left gastric artery</li> </ul>
✓	Metastatic (stage IVB) disease may be resectable. Central or multisegmental parenchymal liver metastases, multiple parenchymal lung metastases (preferably histologically proven), nonresectable lymph node metastases, and multiple brain metastases are not resectable.
A	Primary surgery is recommended in patients who can be debulked upfront to no residual tumour with a reasonable complication rate.
✓	<p>Risk-benefit ratio is in favour of primary surgery when:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• There is no unresectable tumour extent</li> <li>• Complete debulking to no residual tumour seems feasible with reasonable morbidity, taking into account the patient's status. Decisions are individualised and based on multiple parameters<sup>4</sup>.</li> <li>• Patient accepts potential supportive measures as blood transfusions or stoma.</li> </ul>
A	Interval debulking surgery should be proposed to patients fit for surgery with response or stable disease compatible with complete resection.
✓	If a patient did not have the opportunity of surgery after 3 cycles, then a delayed debulking after more than 3 cycles of neoadjuvant chemotherapy may be considered on an individual basis.





## ODGOVOR NA ODPRTO VPRAŠANJE GLEDE NA DELITVE KIRURŠKEGA ZDRAVLJENJA:

### ► LIMFADENEKTOMIJA:

SISTEMATIČNA? ALI DEBULKING?

Meta-Analysis > [J Ovarian Res.](#) 2020 May 8;13(1):56. doi: 10.1186/s13048-020-00653-4.

### **The value of systematic lymphadenectomy during debulking surgery in the treatment of ovarian cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials**

[Qingqing Lin](#)<sup>1</sup>, [Wenchao Liu](#)<sup>2</sup>, [Song Xu](#)<sup>1</sup>, [Juan Li](#)<sup>1</sup>, [Jinyi Tong](#)<sup>3</sup>

Affiliations + expand

PMID: 32384898 PMCID: [PMC7206784](#) DOI: [10.1186/s13048-020-00653-4](#)

[Free PMC article](#)

## The value of systematic lymphadenectomy during debulking surgery in the treatment of ovarian cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials

Qingqing Lin <sup>1</sup>, Wenchao Liu <sup>2</sup>, Song Xu <sup>1</sup>, Juan Li <sup>1</sup>, Jinyi Tong <sup>3</sup>

Affiliations + expand

PMID: 32384898 PMCID: [PMC7206784](#) DOI: [10.1186/s13048-020-00653-4](#)



**Free PMC article**



- Z Meta-analizo je bil opravljen pregled podatkovnih zbirk PubMed, Medline, Embase, Cochrane Library and Web of Science do oktobra 2019.
- Vključene **4** randomizirane-kontrolirane raziskave s **1607** bolnicami z rakom jajčnikov.
- **Ni bilo razlik pri skupnem preživetju bolnic** s sistematično limfadenektomijo in nesistematično (debulking) limfadenektomijo (HR = 1.00; 95% CI = 0.94, 1.07; p = 0.90).
- Podobno med obema skupinama bolnic **ni bilo razlike v preživetju brez napredovanja bolezni** (HR = 0.97; 95% CI = 0.87, 1.08; p = 0.62).
- Pooperativni zapleti so bili **pogostejši pri bolnicah s sistematično limfadenektomijo** (RR = 1.50; 95% CI = 1.34, 1.68; p < 0.00001).



## PREDLOG SPREMEMBE SLOVENSКИH SMERNIC, 2021:

- ▶ Del ocene napredovanja bolezni (z zamejitveno operacijo ali t. i. staging operacijo) pri **zgodnji obliki raka jajčnikov (FIGO stadij I in II)** sta tudi SNL oz. PL ter PAL.  **OSTANE NESPREMENJENO!**
- ▶ Pri napredovali obliki raka jajčnikov **systemska limfadenektomija (staging) ne izboljša skupnega preživetja bolnic in je lahko vzrok pooperativnih zapletov, zato je ne izvajamo.** Odstranjujemo pa pakete povečanih bezgavk (debulking), kot del citoreduktivnega zdravljenja.  
 **PREDLOG SPREMEMBE!**

# ZA KONEC: MALO ZA ŠALO, MALO ZARES...



“Wait, this one’s a lawyer. We’d better wash our hands.”



**Primarna citoredukcija z adjuvantno kemoterapijo  
ali  
neoadjuvantna kemoterapija z odloženo citoredukcijo – kako se odločiti?**

**MAJA RAVNIK**



# OBRAVNAVA BOLNICE Z RAKOM JAJČNIKA



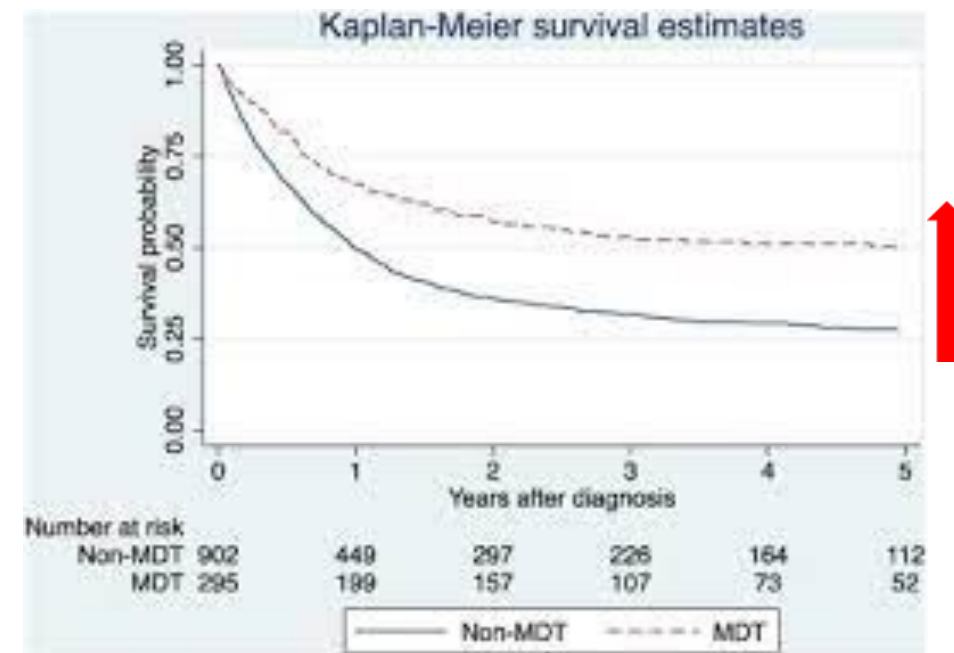
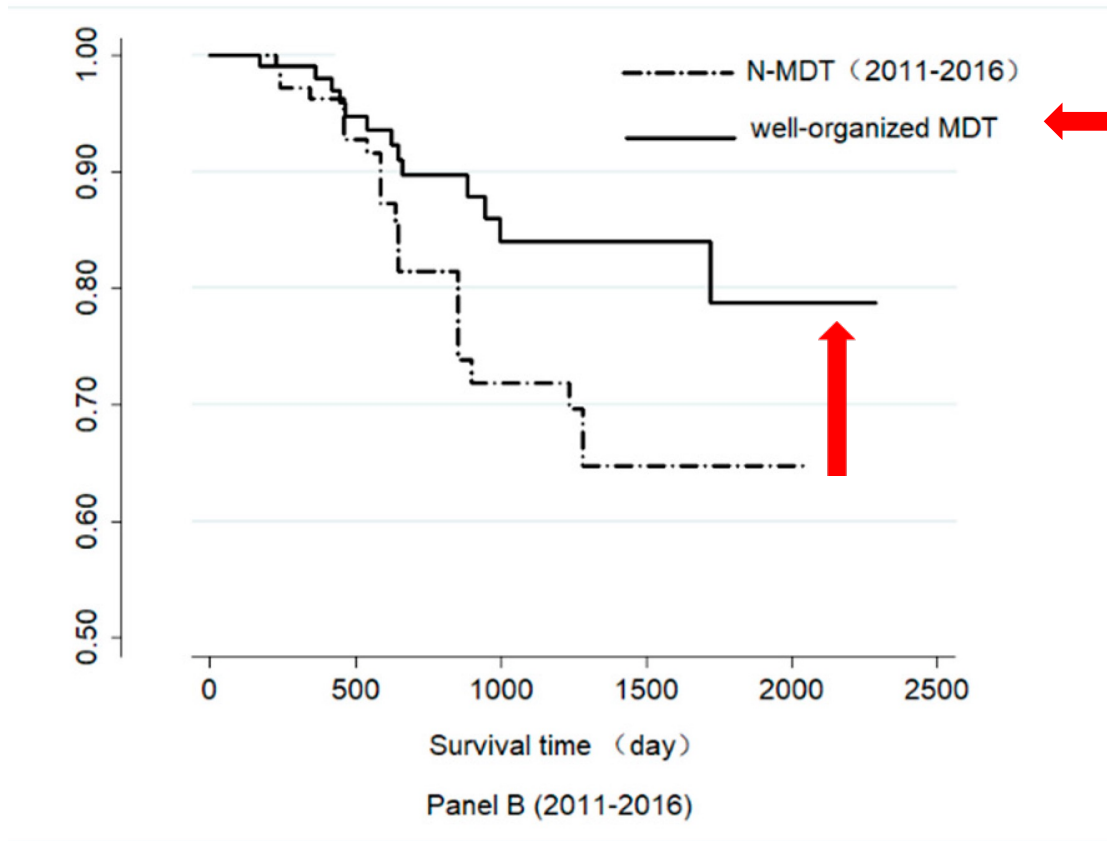
## **MDT:**

- ***Ginekolog onkolog***
- ***Radiolog***
- ***Patolog***
- ***Internist onkolog***
- ***(Radioterapevt)***
- ***(Zdravnik paliativne medicine)***





# MDT = KONZILIJ



1.Lu J, Jiang Y, et al. The Improved Effects of a Multidisciplinary Team on the Survival of Breast Cancer Patients: Experiences from China *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2020, 17(1), 277. Stone E, Rankin N et al. Does presentation at multidisciplinary team meetings improve lung cancer survival? Findings from a consecutive cohort study. *Lung cancer*; 2012, 67(24), 199-204.

# FIGO KLASIFIKACIJA

Stage	Extent of disease	5-year survival
<b>I</b>	<b>Limited to ovaries</b>	<b>75-90%</b>
<b>Ia</b>	One ovary	
<b>Ib</b>	Both ovaries	
<b>Ic</b>	Ruptured capsule, surface tumour, or positive peritoneal washings/ascites	
<b>II</b>	<b>Limited to pelvis</b>	<b>45-60%</b>
<b>IIa</b>	Uterus, tubes	
<b>IIb</b>	Other pelvic structures	
<b>IIc</b>	The above plus positive peritoneal washings/ascites	
<b>III</b>	<b>Limited to abdomen</b>	<b>30-40%</b>
<b>IIIa</b>	Microscopic metastases	
<b>IIIb</b>	Macroscopic metastases <2cm	
<b>IIIc</b>	Macroscopic metastases >2cm, regional lymph nodes	
<b>IV</b>	<b>Distant metastases outside abdominal cavity</b>	<b>&lt;20%</b>



# PRISTOPI

Stage	Extent of disease
<b>I</b>	<b>Limited to ovaries</b>
<b>Ia</b>	One ovary
<b>Ib</b>	Both ovaries

- Dopolnilna KT pri G2, G3, seroznih in endometrioidnih rakih
- Sledenje

<b>Ic</b>	Ruptured capsule, surface tumour, or positive peritoneal washings/ascites
<b>II</b>	<b>Limited to pelvis</b>
<b>Ila</b>	Uterus, tubes
<b>Ilb</b>	Other pelvic structures
<b>Ilc</b>	The above plus positive peritoneal washings/ascites
<b>III</b>	<b>Limited to abdomen</b>
<b>IIIa</b>	Microscopic metastases
<b>IIIb</b>	Macroscopic metastases <2cm



# DOPOLNILNA KT

REŽIM	Odmerki na krog	Čas	N krogov	ŠTUDIJA
<b>paklitaksel karboplatin</b>	175 mg/m <sup>2</sup> AUC 5-6	/3 tedne	6	GOG-158; Dutch RCT; AGO-OVAR-3
<b>pakli tedensko karbo tedensko</b>	60 mg/m <sup>2</sup> AUC2	tedensko	6 18tednov	MITO-7 ICON 8
<b>pakli d.d karbo</b>	80 mg/m <sup>2</sup> AUC5-6	1,8,15 1 /3 tedne	6	ICON 8; JGOG -3016 GOG-262
<b>karbo Liposomalni doksorubicin</b>	AUC 5-6 30 mg/m <sup>2</sup>	/4 tedne	6	MITO-2
<b>Docetaksel karbo</b>	60-75 mg/m <sup>2</sup> AUC5-6	/3 tedne	6	SCOTROC-1

- FIGO I: serozni rak z visokim gradusom 6 krogov, sicer ostale histologije 3 krogi
- Bolnice >70 let, slabšim PS, soobolenji možnost monoterapije



# PRISTOPI

IIIc	Macroscopic metastases >2cm, regional lymph nodes
IV	Distant metastases outside abdominal cavity

Odločitev  
poda MDT!



# NAKT- PREDOPERATIVNA KEMOTERAPIJA

- ▶ NAKT - sistemsko zdravljenje s KT pred operacijo
- ▶ Za napredovalo bolezen FIGO IIIc ali IV, kjer optimalna citoredukcija (ostanek < 1cm) ni izvedljiva
- ▶ namen zmanjšanja tumorskega bremena in možnost radikalnega operativnega posega (R0)
- ▶ Za bolnice, kjer bi OP pomenila veliko TVEGANJE za zaplete
  - Starost
  - Krhkost
  - Slab PS
  - Soobolenja



# RANDOMIZIRANE ŠTUDIJE NAKT

ŠTUDIJA	BOLNIKI	DESIGN	KIRURŠKI REZULTAT	mPFS/OS (mes)	ZAPLETI G3-4
<b>EORTC 55971</b> Vergote 2010 Faza III	N= 670 FIGO IIIc in IV G3 41%	A: 3xNACT –OP-3xKT B: OP – 3xKT – <i>OP-3xKT</i> <i>(odgovor/SD/&gt;1cm)</i>	OP(min):180 vs 165 R0: 51 vs 19% <1cm: 81 vs 42% Smrt <28d: 0,7 vs 2.5%	PFS: 12 vs 12 OS: 30 vs 29	KRVAVITVE:4,1vs 7,4% OKUŽBE: 1,7 vs 8,1% • TROMBOZE: 0 vs 2,6%
<b>CHORUS</b> Kehoe 2015 Faza III	N=550 FIGO IIIc in IV G3 77%	A: 3x NAKT-OP-3xKT B: OP -3xKT- <i>OP- 3xKT</i> <i>(&gt; 1cm)</i>	OP: 120 vs 120 R0: 39 vs 17% <1cm:73 vs 41% Smrt: <1 vs 6%	PFS: 12 vs10,7 OS: 24.1 vs 22.6	Po OP:14 vs 24% Med KT: 40 vs 49%
<b>SCORPION</b> Fagotti 2016 Faza III	N =110 FIGO IIIc in IV G3 NR	A: 3-4xNACT –OP-do 6xKT B: OP – 6xKT	OP(min):275 vs 451 R0: 58 vs 46% <1cm: 85 vs 91% Smrt <30d: 0 vs 4%	NR	<30 po OP: 6 vs 53% 1-6 mes po OP: 0 vs 15% KT: 36 vs 43%
<b>JCOG0602</b> Onda 2016 Faza III	N =310 FIGO IIIc in IV G3 NR	A: 4xNACT –OP-4xKT B: OP – 4xKT – <i>OP- 4xKT (&gt;1cm)</i>	OP(min):180 vs 165 R0: 51 vs 19% <1cm: 81 vs 42% Smrt <28d: 0,7 vs 2.5%	NR	Po OP: 5 vs 15% NAKT: 18 vs 20% KT: 12 vs 9%
Liu 2017 Faza III	N =108 FIGO IIIc in IV G2-3:55%	A: 2xNACT/IP –OP-6xKT B: OP – 6-8xKT	OP(min):180 vs 165 R0: 51 vs 19% <1cm: 81 vs 42% Smrt <28d: 0,7 vs 2.5%	PFS: 26 vs 22 OS: 62 vs 51	KT učinki NS

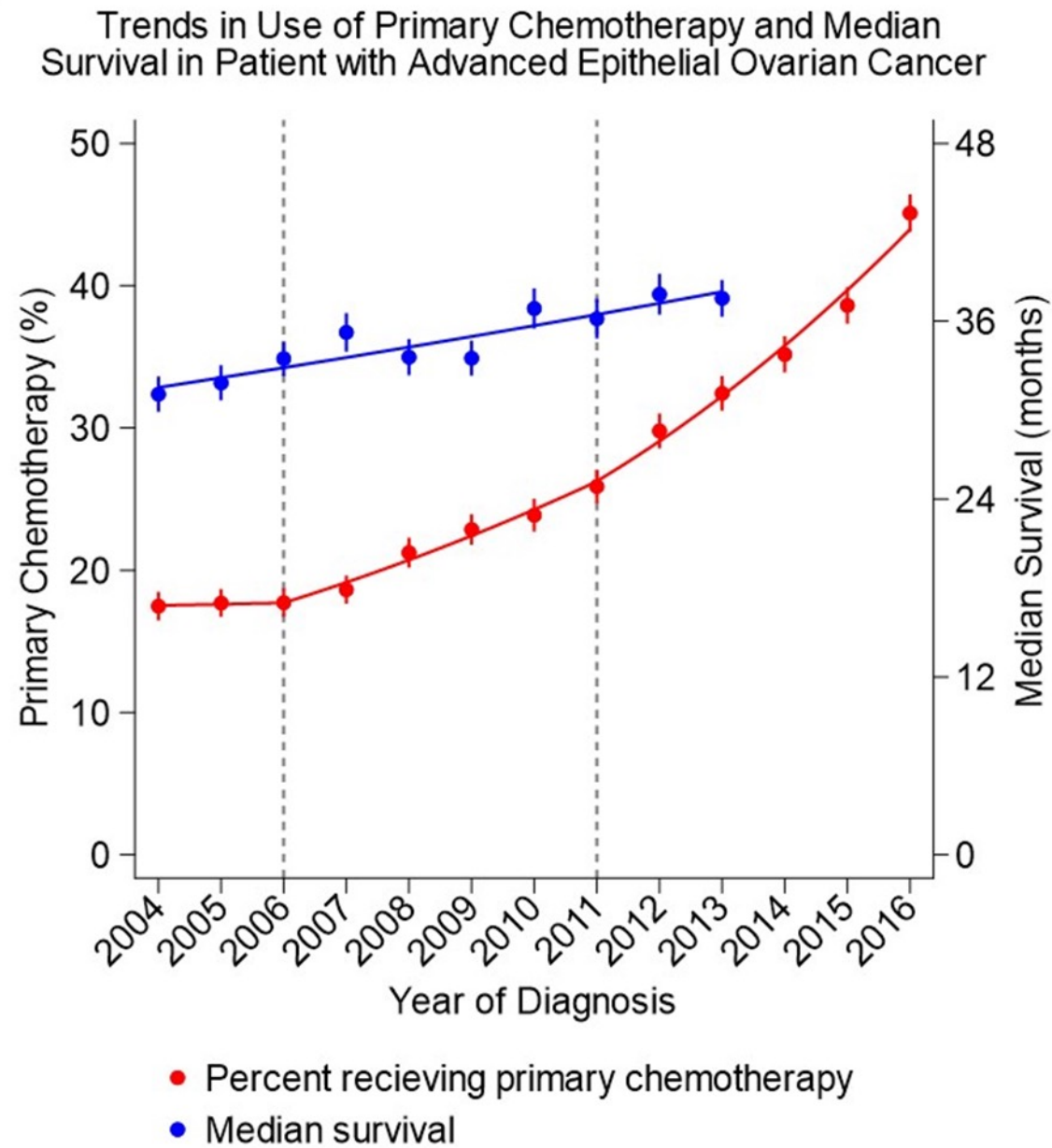
# NAKT



- NAKT sheme enake kot dopolnilne
- NAKT omogoči:
  - Boljši kirurški poseg/rezultat (R0, krajši čas, manj krvavitve,..)
  - Manj pooperativne smrtnosti
  - PFS in OS ni razlik, kasnejše analize nakazujejo boljše PFS/OS pri močno napredovali boleznih



# SPREMEMBE 2004 -2016



*Porast NAKT za 27,5%*

*Porast mOS za 2,1% letno*

Knisely AT, st.Clair CM, Hou JY et al.: Trends in median survival and upfront treatment among women with advanced ovarian cancer in the United States: 2004-2016. Abstract 175, SGO,2020

## IZBOR BOLNIC ZA NAKT

- ▶ Ocena kirurga glede operabilnosti
- ▶ Nikakor NE za ne-epitelne rake jajčnika
- ▶ NE za nizke stadije
- ▶ ZA bolnice, ki niso dobre kandidatke za OP (predvidevamo, da bo NAKT izboljšala PS)
- ▶ Bolnica morajo imeti:
  - Slikovno diagnostiko,
  - Histologijo
  - Citologijo plevralnega izliva/ascitesa
  - Diagnostično laparoskopijo



# NOVOSTI V SISTEMSKEM ZDRAVLJENJU RAKA JAJČNIKOV

Erik Škof

Onkološki Inštitut, Ljubljana

.. ..



## RAK JAJČNIKOV – BOLEZEN SE POGOSTO PONOVI

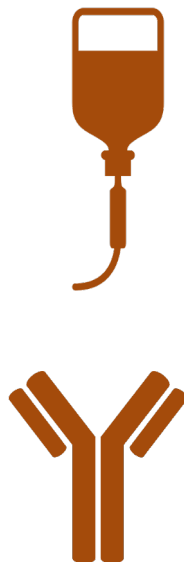
Operacija

+

Kemoterapija

+

Bevacizumab



**10-18 mesecev**

Mediani čas preživetja brez ponovitve bolezni<sup>2,3,4</sup>

**~70%**

bolnic ima ponovitev bolezni 3 leta od pričetka zdravljenja<sup>1</sup>

**~40%**

5-letno preživetje<sup>5</sup>

**40 mes.**

Celokupno preživetje<sup>4</sup>

Potrebno je izboljšati učinkovitost primarnega zdravljenja z namenom izboljšanja izhoda zdravljenja bolnic z rakom jajčnikov<sup>1-5</sup>



## NOVE EVROPSKE SMERNICE – LETA 2019



*Annals of Oncology* 30: 672–705, 2019  
doi:10.1093/annonc/mdz062  
Published online 2 May 2019

## SPECIAL ARTICLE

ESMO–ESGO consensus conference  
recommendations on ovarian cancer: pathology and  
molecular biology, early and advanced stages,  
borderline tumours and recurrent disease<sup>†</sup>

N. Colombo<sup>1\*</sup>, C. Sessa<sup>2</sup>, A. du Bois<sup>3</sup>, J. Ledermann<sup>4</sup>, W. G. McCluggage<sup>5</sup>, I. McNeish<sup>6</sup>, P. Morice<sup>7</sup>,  
S. Pignata<sup>8</sup>, I. Ray-Coquard<sup>9</sup>, I. Vergote<sup>10,11</sup>, T. Baert<sup>3</sup>, I. Belaroussi<sup>7</sup>, A. Dashora<sup>12</sup>, S. Olbrecht<sup>10,11</sup>,  
F. Planchamp<sup>13</sup> & D. Querleu<sup>14\*</sup>, on behalf of the ESMO–ESGO Ovarian Cancer Consensus Conference  
Working Group<sup>‡</sup>

Original Article

INTERNATIONAL JOURNAL OF  
GYNECOLOGICAL CANCER

**ESMO–ESGO consensus conference  
recommendations on ovarian cancer:  
pathology and molecular biology, early and  
advanced stages, borderline tumours and  
recurrent disease**

N Colombo,<sup>1</sup> C Sessa,<sup>2</sup> A du Bois,<sup>3</sup> J Ledermann,<sup>4</sup> WG McCluggage,<sup>5</sup> I McNeish,<sup>6</sup> P Morice,<sup>7</sup>  
S Pignata,<sup>8</sup> I Ray-Coquard,<sup>9</sup> I Vergote,<sup>10,11</sup> T Baert,<sup>3</sup> I Belaroussi,<sup>7</sup> A Dashora,<sup>12</sup> S Olbrecht,<sup>10,11</sup>  
F Planchamp,<sup>13</sup> & D Querleu,<sup>14</sup> on behalf of the ESMO–ESGO Ovarian Cancer Consensus  
Conference Working Group

# PRIMARNO SISTEMSKO ZDRAVLJENJE

## ► Novosti:

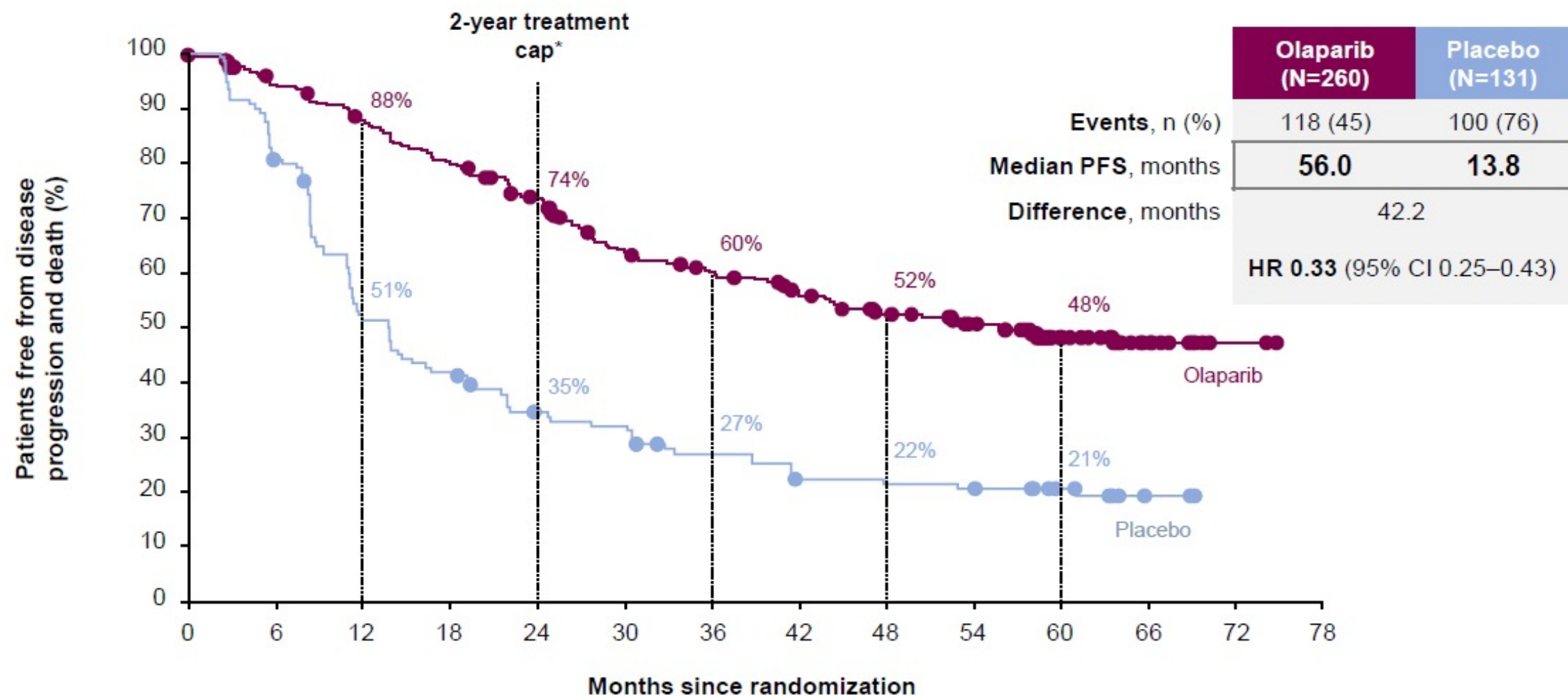
- **Zaviralci PARP\* v 1. liniji** po OP in KT – stadij III/IV
  - Raziskava SOLO-1: olaparib<sup>1</sup>
  - Raziskava PRIMA: niraparib<sup>2</sup>
  - Raziskava PAOLA-1: olaparib+bevacizumab<sup>3</sup>
  
- **Določanje mutacije BRCA 1/2 – za namen zdravljenja**
  - Iz krvi (zarodna)
  - Iz tumorja (somatska/zarodna)
  
- **Določanje okvare HR\*\* - v razvoju....**
  - *PARP\** – poli ADP riboza polimeraza
  - *HR \*\** - homologna rekombinacija

1-Moore K, et al. N Engl J Med 2018; 2- González-Martín A, et al. N Engl J Med 2019; 3-Isabelle Ray-Coquard, et al. N Engl J Med 2019



## RAZISKAVA SOLO-1: OLAPARIB V 1. LINIJI PRI BRCA 1/2 MUTIRANIH

# PFS benefit of maintenance olaparib was sustained beyond the end of treatment



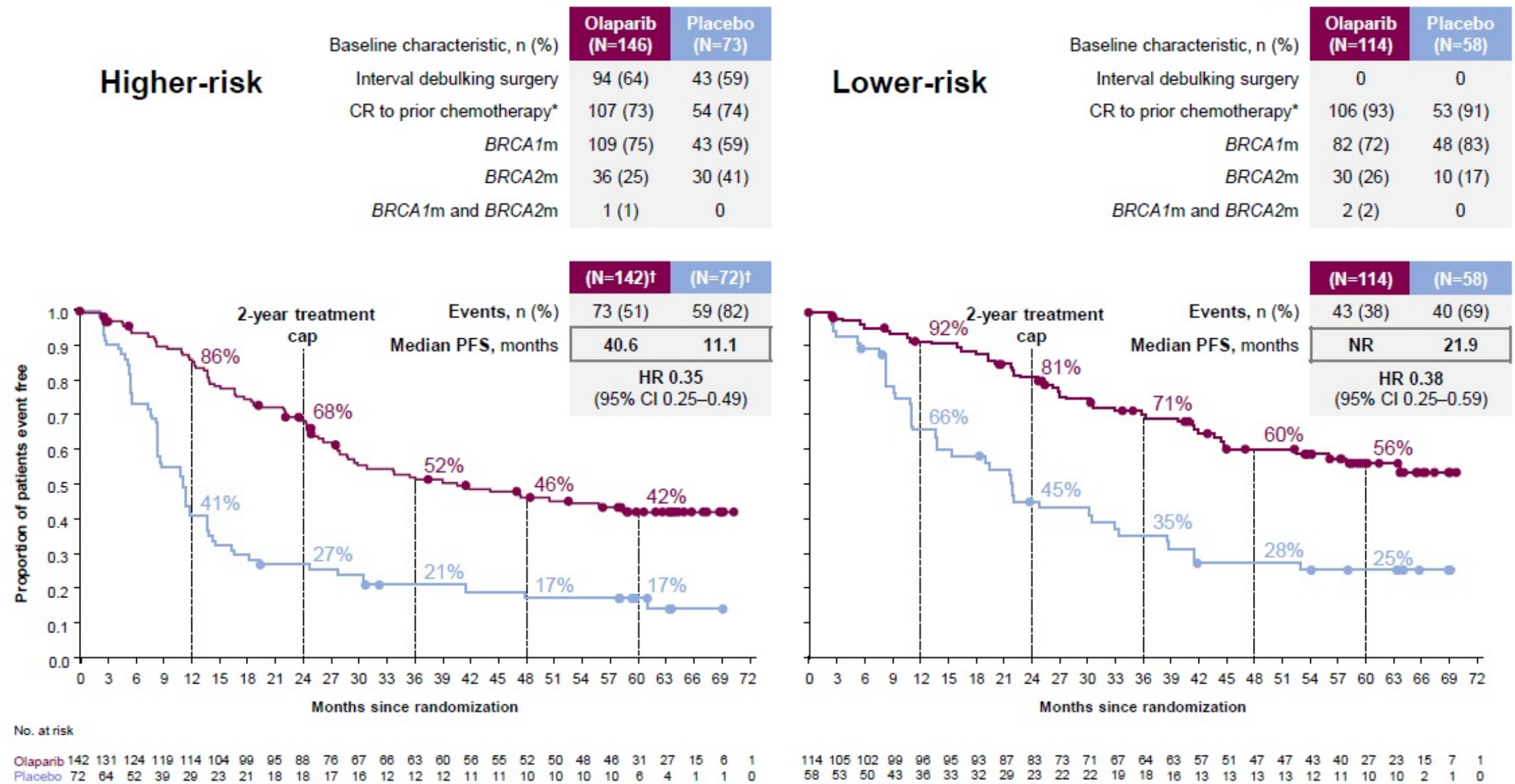
No. at risk

Olaparib	260	229	212	194	173	140	129	115	101	91	58	30	2	0
Placebo	131	103	65	53	41	38	30	24	23	22	16	3	0	0



## RAZISKAVA SOLO-1: OLAPARIB V 1. LINIJI PRI BRCA 1/2 MUTIRANIH

# PFS benefit of maintenance olaparib was consistent in higher- and lower-risk subgroups





*Raziskava PRIMA:*

*Niraparib v 1. liniji (ne glede na mutacijo BRCA 1/2)*



# Niraparib Therapy in Patients With Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer (PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012)

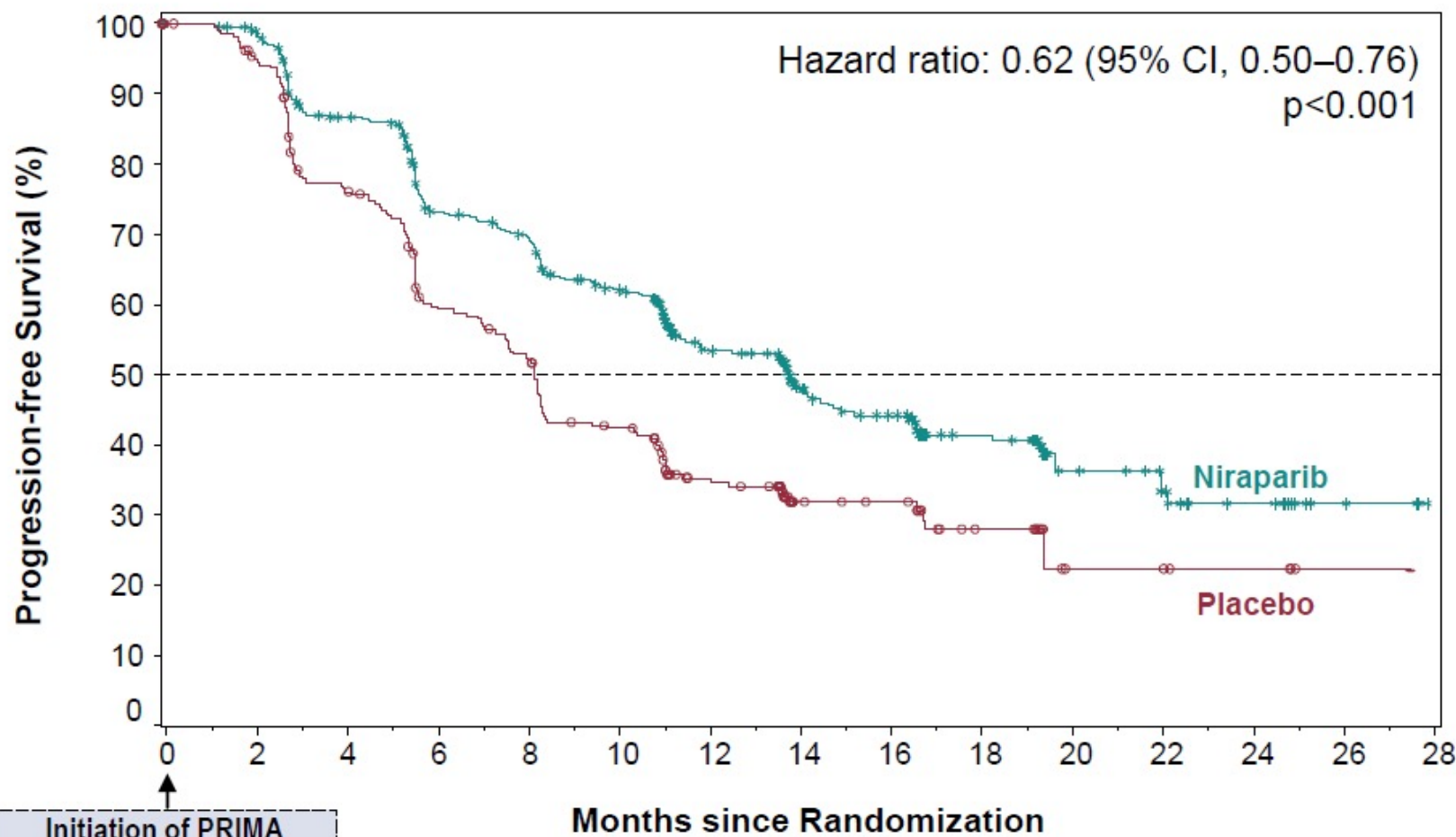
**A. González-Martín,<sup>1</sup> B. Pothuri,<sup>2</sup> I. Vergote,<sup>3</sup> R.D. Christensen,<sup>4</sup> W. Graybill,<sup>5</sup> M.R. Mirza,<sup>6</sup> C. McCormick,<sup>7</sup> D. Lorusso,<sup>8</sup> P. Hoskins,<sup>9</sup> G. Freyer,<sup>10</sup> F. Backes,<sup>11</sup> K. Baumann,<sup>12</sup> A. Redondo,<sup>13</sup> R. Moore,<sup>14</sup> C. Vulsteke,<sup>15</sup> R.E. O'Cearbhaill,<sup>16</sup> B. Lund,<sup>17</sup> Y. Li,<sup>18</sup> D. Gupta,<sup>18</sup> B.J. Monk<sup>19</sup>**

<sup>1</sup>Grupo Español de Investigación en Cáncer de Ovario (GEICO), Medical Oncology Department, Clínica Universidad de Navarra, Madrid, Spain; <sup>2</sup>Gynecologic Oncology Group (GOG), Department of Obstetrics/Gynecology, Perlmutter Cancer Center, NYU Langone Cancer Center, New York, NY, USA; <sup>3</sup>Belgium and Luxembourg Gynaecological Oncology Group (BGOG), Department of Gynaecology and Obstetrics, Division of Gynaecologic Oncology, University Hospitals Leuven, Leuven Cancer Institute, Leuven, Belgium; <sup>4</sup>Nordic Society of Gynaecological Oncology (NSGO), Research Unit of General Practice, Institute of Public Health, University of Southern Denmark, Odense, Denmark; <sup>5</sup>GOG, Gynecologic Oncology, Medical University of South Carolina, Charleston, SC, USA; <sup>6</sup>NSGO, Rigshospitalet-Copenhagen University Hospital, Copenhagen, Denmark; <sup>7</sup>GOG, Legacy Medical Group Gynecologic Oncology, Portland, OR, USA; <sup>8</sup>Multicentre Italian Trials in Ovarian Cancer and Gynecologic Malignancies (MITO), Fondazione IRCCS National Cancer Institute of Milan, Milan, Italy; <sup>9</sup>US Oncology Research (USOR), Department of Medical Oncology, BC Cancer – Vancouver, Vancouver, BC, Canada; <sup>10</sup>Groupe d'Investigateurs Nationaux pour l'Etude des Cancers Ovariens (GINECO), HCL Cancer Institute Department of Medical Oncology Lyon University, Lyon, France; <sup>11</sup>Division of Gynecologic Oncology, Ohio State University, Columbus, OH, USA; <sup>12</sup>Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO), Department of Gynecology and Obstetrics, Klinikum der Stadt Ludwigshafen, Ludwigshafen, Germany; <sup>13</sup>GEICO, Hospital Universitario La Paz-IdiPAZ, Madrid, Spain; <sup>14</sup>USOR, Division of Gynecologic Oncology, Wilmot Cancer Institute, Department of Obstetrics and Gynecology, University of Rochester, Rochester, NY, USA; <sup>15</sup>BGOG, Department of Medical Oncology and Hematology, AZ Maria Middelaers, Gent, and Department of Molecular Imaging, Pathology, Radiotherapy & Oncology, Center for Oncological Research, Antwerp University, Antwerp, Belgium; <sup>16</sup>GOG, Gynecologic Medical Oncology, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, and Department of Medicine, Weill Cornell Medical College, New York, NY, USA; <sup>17</sup>NSGO, Department of Oncology, Aalborg University, Aalborg, Denmark; <sup>18</sup>TESARO: A GSK Company, Waltham, MA, USA; <sup>19</sup>Arizona Oncology (US Oncology Network), University of Arizona College of Medicine, Phoenix Creighton University School of Medicine at St. Joseph's Hospital, Phoenix, AZ, US



*Raziskava PRIMA:  
Niraparib v 1. liniji (ne glede na mutacijo BRCA 1/2)*

## PRIMA Primary Endpoint, PFS Benefit in the Overall Population



	Niraparib (n=487)	Placebo (n=246)
<b>38% reduction in hazard of relapse or death with niraparib</b>		
<b>Median PFS</b>		
months (95% CI)	<b>13.8</b> (11.5–14.9)	<b>8.2</b> (7.3–8.5)
<b>Patients without PD or death (%)</b>		
6 months	<b>73%</b>	<b>60%</b>
12 months	<b>53%</b>	<b>35%</b>
18 months	<b>42%</b>	<b>28%</b>

Initiation of PRIMA  
after completion of 1L CT

	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28
Niraparib	487	454	385	312	295	253	167	111	94	58	29	21	13	4	0
Placebo	246	226	177	133	117	90	60	32	29	17	6	6	4	1	0

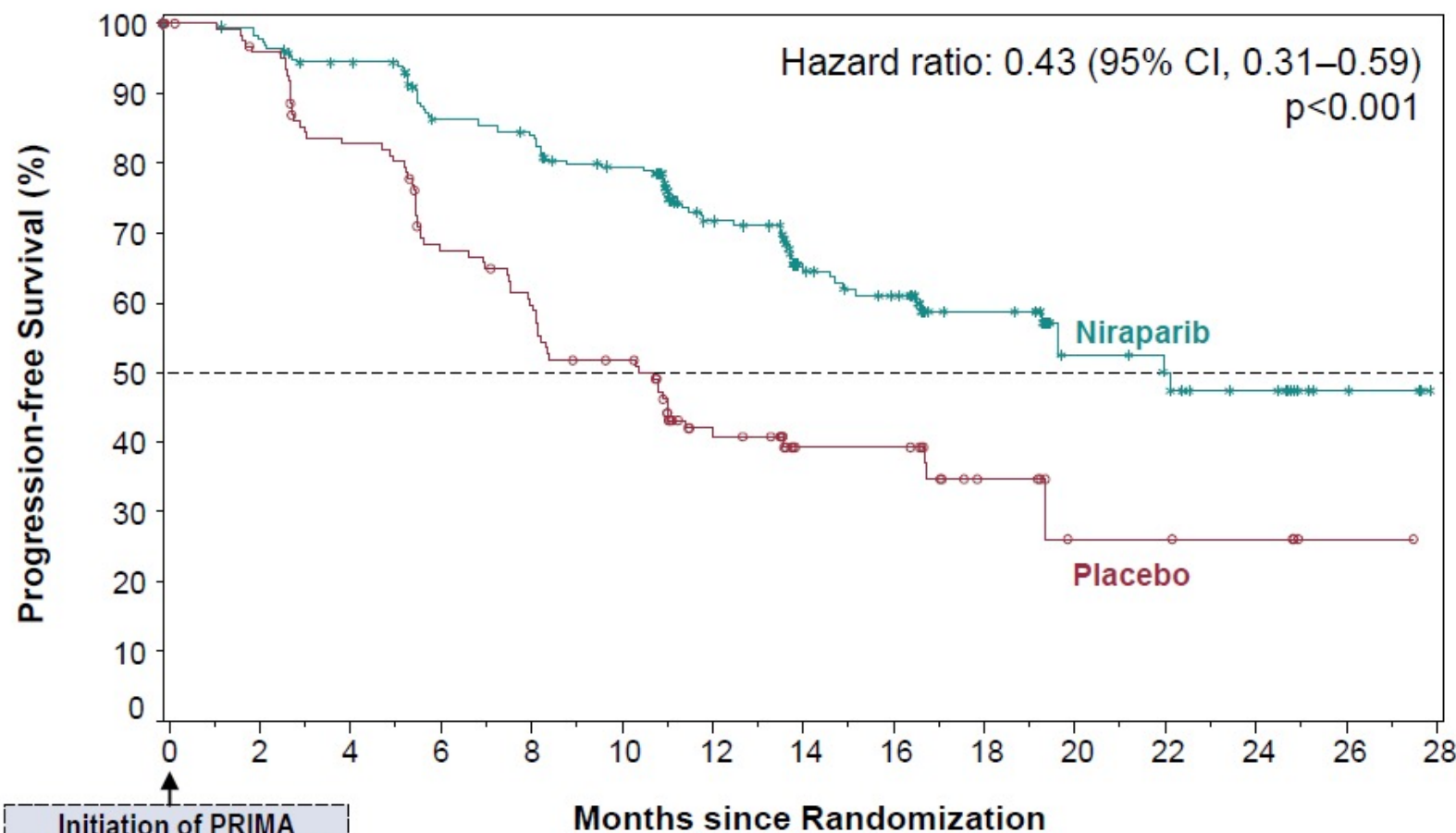


1L, first-line; CI, confidence interval; CT, chemotherapy; PD, progressive disease; PFS, progression-free survival.  
Discordance in PFS event between investigator assessment vs BICR ≈12%.



*Raziskava PRIMA:  
Niraparib v 1. liniji (ne glede na mutacijo BRCA 1/2)*

## PRIMA Primary Endpoint, PFS Benefit in the HR-deficient Population



	Niraparib (n=247)	Placebo (n=126)
<b>57% reduction in hazard of relapse or death with niraparib</b>		
<b>Median PFS</b>		
months (95% CI)	<b>21.9</b> <b>(19.3–NE)</b>	<b>10.4</b> <b>(8.1–12.1)</b>
<b>Patients without PD or death (%)</b>		
6 months	<b>86%</b>	<b>68%</b>
12 months	<b>72%</b>	<b>42%</b>
18 months	<b>59%</b>	<b>35%</b>

Niraparib	247	231	215	189	184	168	111	76	66	42	22	19	13	4	0
Placebo	126	117	99	79	70	57	34	21	21	11	5	5	4	1	0



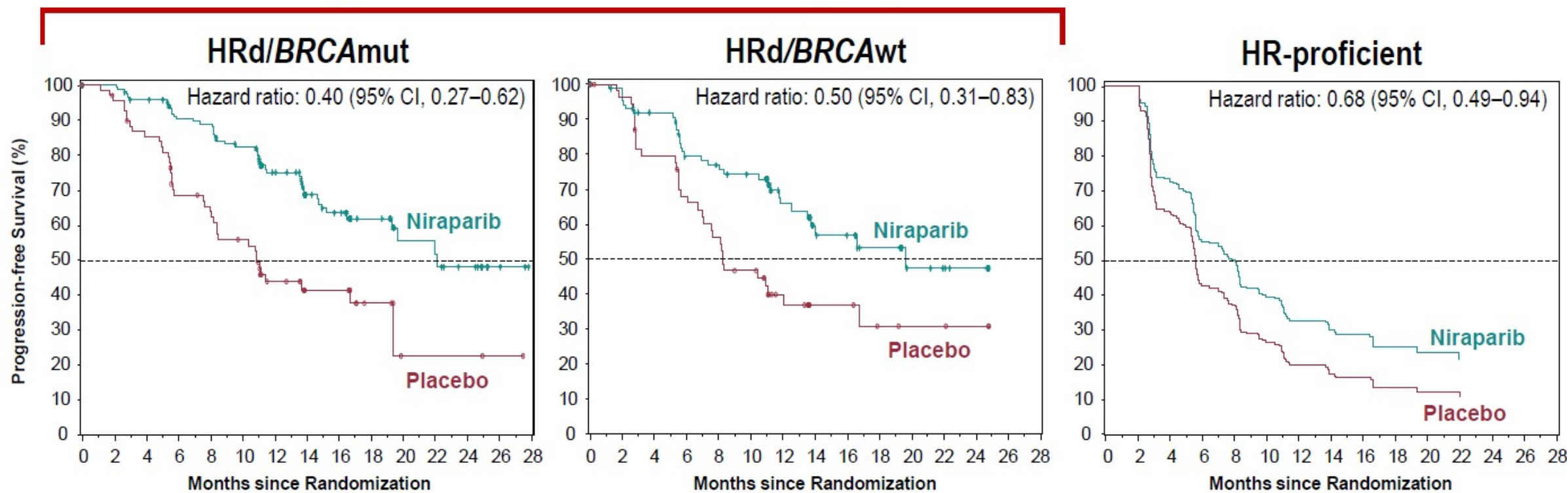
1L, first-line; CI, confidence interval; CT, chemotherapy; HR, homologous recombination; NE, not estimable; PD, progressive disease; PFS, progression-free survival. Sensitivity analysis of PFS by the investigator was similar to and supported the BICR analysis.



RAZISKAVA PRIMA:  
NIRAPARIB V 1. LINIJI (NE GLEDE NA MUTACIJO BRCA 1/2)

## PRIMA PFS Benefit in Biomarker Subgroups

### Homologous Recombination Deficient (HRd)



- Niraparib provided similar clinical benefit in the HRd subgroups (*BRCAmut* and *BRCAwt*)
- Niraparib provide clinically significant benefit in the HR-proficient subgroup with a 32% risk reduction in progression or death



RAZISKAVA PAOLA-1:

OLAPARIB + BEVACIZUMAB V 1. LINIJI (NE GLEDE NA MUTACIJO BRČA 1/2)



## Phase III PAOLA-1/ENGOT-ov25: maintenance olaparib with bevacizumab in patients with newly diagnosed, advanced ovarian cancer treated with platinum-based chemotherapy and bevacizumab as standard of care

Isabelle Ray-Coquard, Patricia Pautier, Sandro Pignata, David Pérol, Antonio González-Martin, Paul Sevela, Keiichi Fujiwara, Ignace Vergote, Nicoletta Colombo, Johanna Mäenpää, Frédéric Selle, Jalid Sehouli, Domenica Lorusso, Eva Maria Guerra Alia, Claudia Lefeuvre-Plesse, Ulrich Canzler, Alain Lortholary, Frederik Marmé, Eric Pujade-Lauraine, Philipp Harter



esmo.org

ClinicalTrials.gov identifier: NCT02477644

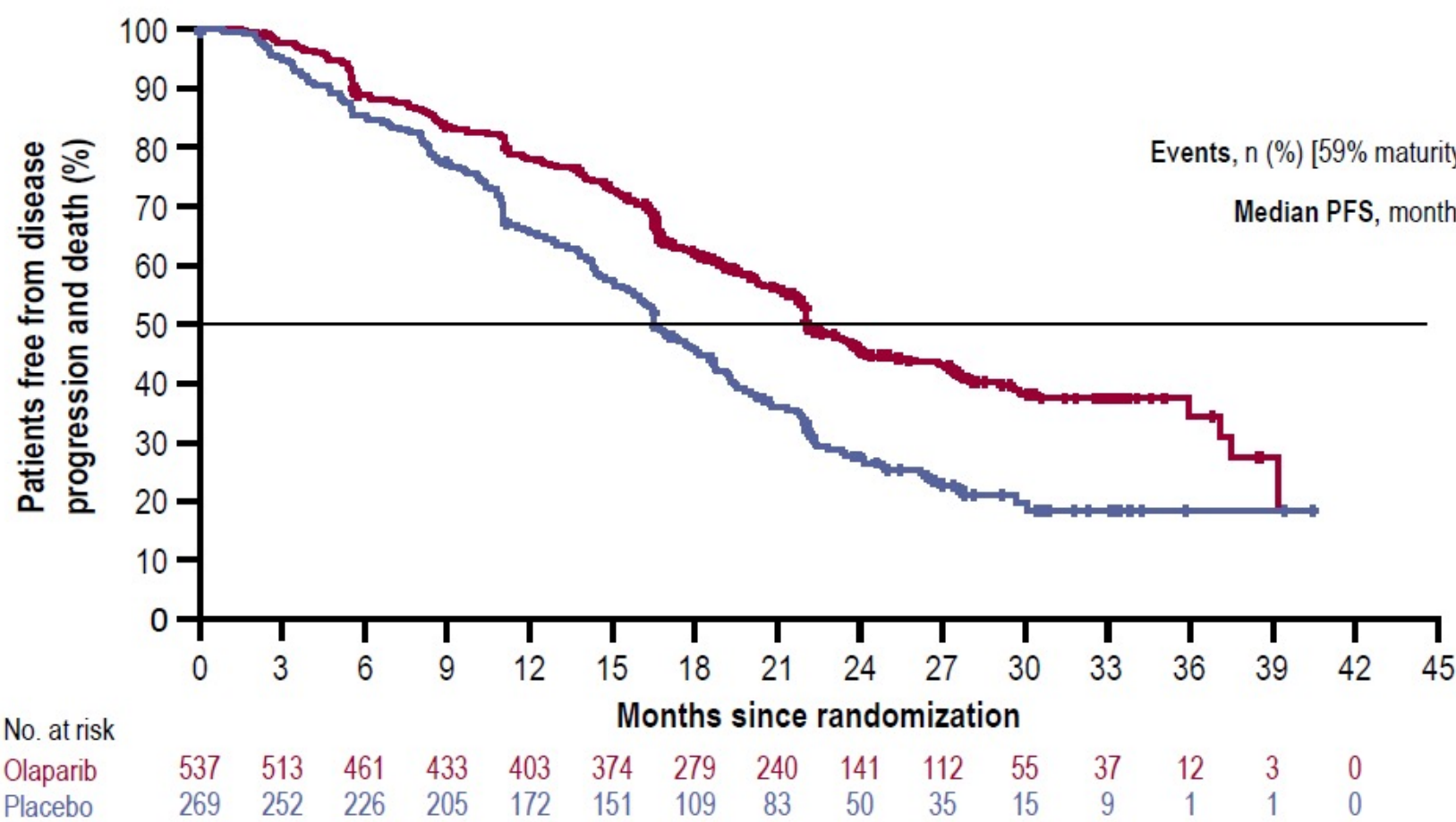
This study was sponsored by ARCAGY Research



# RAZISKAVA PAOLA-1: OLAPARIB + BEVACIZUMAB V 1. LINIJI (NE GLEDE NA MUTACIJO BRCA 1/2)



## PFS by investigator assessment: ITT population



Olaparib + bevacizumab (N=537)	Placebo + bevacizumab (N=269)	
Events, n (%)	280 (52)	194 (72)
Median PFS, months	22.1	16.6
<b>HR 0.59</b> (95% CI 0.49–0.72; P<0.0001)		

Median time from first cycle of chemotherapy to randomization = 7 months



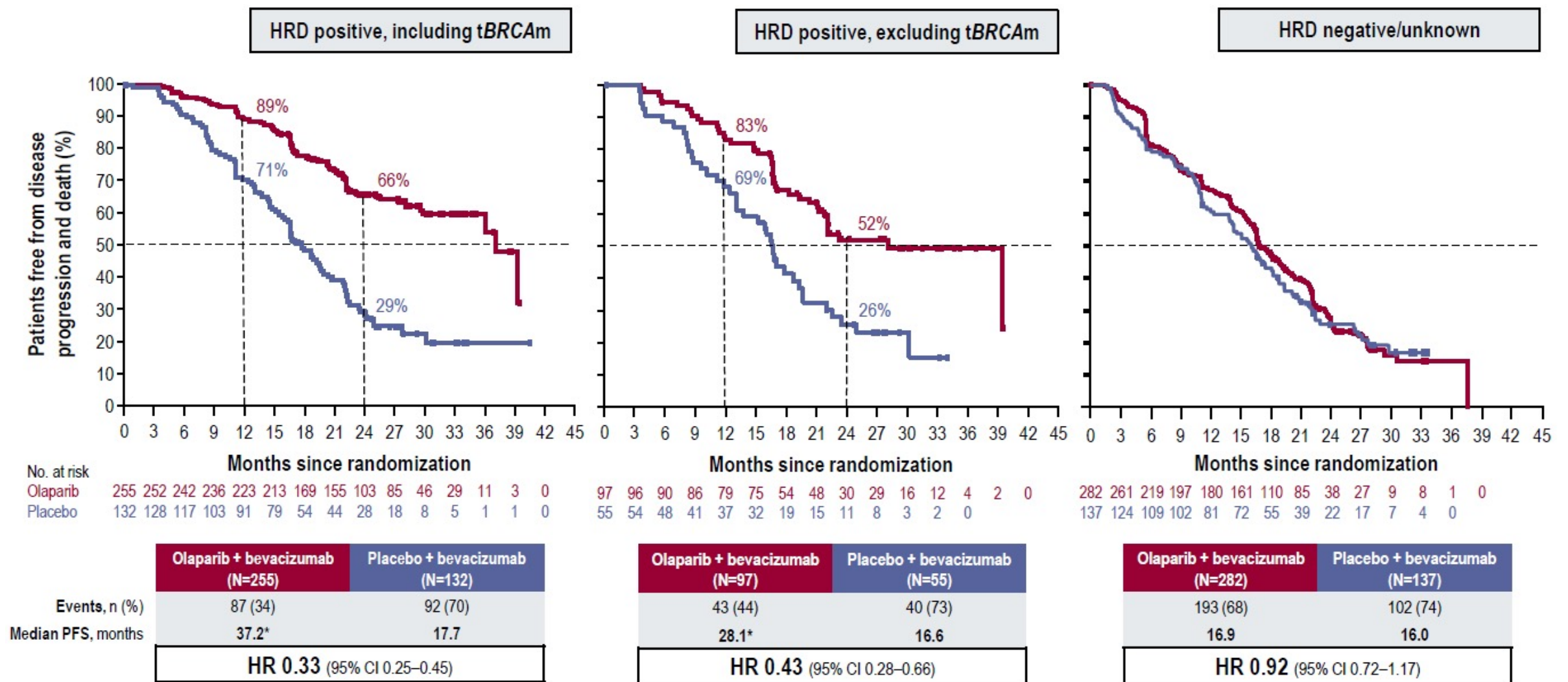
ITT, intent-to-treat population



# RAZISKAVA PAOLA-1: OLAPARIB + BEVACIZUMAB V 1. LINIJI (NE GLEDE NA MUTACIJO BRCA 1/2)

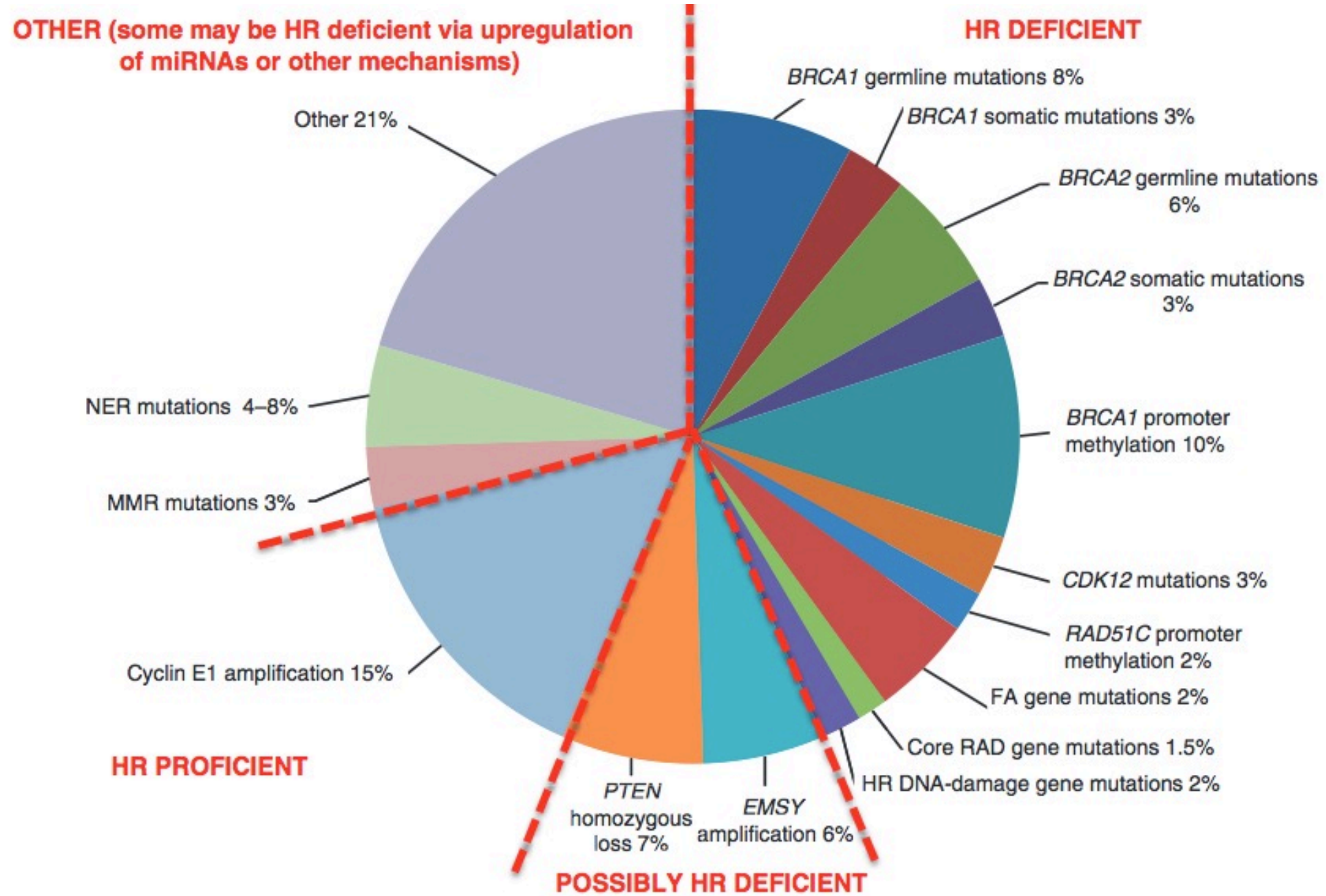


## PFS by HRD status



The percentages of patients progression-free at 12 months and 24 months have been calculated based on Kaplan-Meier estimates. HRD positive is an HRD score  $\geq 42$ . \*This median is unstable due to a lack of events – less than 50% maturity

# Dejavniki, ki vplivajo na homologno rekombinacijo





## SISTEMSKO ZDRAVLJENJE PONOVIKNE BOLEZNI

- ▶ Novosti:
  - ▶ Uporaba izraza „občutljivost oz. rezistenca na platino“ samo na osnovi PFI (platinum-free intervala) je „zastarelo“, namesto tega:
    - ▶ Platinum is an option vs. platinum is not an option
  - ▶ **Zaviralci PARP\*** - vzdrževalno, ne glede na BRCA (EMA)
    - ▶ olaparib - raziskavi SOLO-2<sup>1</sup>
    - ▶ niraparib - raziskava NOVA<sup>2</sup>
    - ▶ rucaparib - raziskava ARIEL 3<sup>3</sup>
  - ▶ Biološko podobno zdravilo bevacizumaba

\* PARP – poli ADP riboza polimeraza

## SISTEMSKO ZDRAVLJENJE – NOVOSTI V SLOVENIJI (1)

- ▶ Primarno sistemsko zdravljenje
  - ▶ Vzdrževalno zdravljenje (po OP in KT) – stadij III/IV
    - ▶ olaparib (pri BRCA mutiranih) – 2 leti
    - ▶ niraparib (ne glede na BRCA) – 3 leta
    - ▶ bevacizumab (ne glede na BRCA) – 15 mesecev
      - ▶ biološko podobno zdravilo bevacizumaba (MVASI®)
    - ▶ olaparib + bevacizumab – sprožen postopek za odobritev ZZS
  
- ▶ Zdravljenje ponovitve bolezni
  - ▶ Vzdrževalno zdravljenje (po odgovoru na KT s platino)
    - ▶ olaparib (pri BRCA mutiranih)
    - ▶ niraparib (ne glede na BRCA)
    - ▶ bevacizumab (ne glede na BRCA)
      - ▶ biološko podobno zdravilo bevacizumaba (MVASI®)



## SISTEMSKO ZDRAVLJENJE – NOVOSTI V SLOVENIJI (2)

### ► Od januarja 2019:

#### ► Določanje mutacije BRCA 1/2

- Iz tumorja (somatska/zarodna)
- Iz krvi (zarodna)\*

#### • Namen testiranja BRCA je:

- Izbor optimalnega vzdrževalnega zdravljenja (olaparib, niraparib, bevacizumab)
- preventiva raka dojk in jajčnikov

### ► Posodobljena klinična pot za testiranje mutacije v genih BRCA 1/2

### ► Določanje okvare HR (poleg BRCA) – v fazi raziskovanja...

\* po predhodnem genetskem svetovanju

## SISTEMSKO ZDRAVLJENJE – NOVOSTI V SLOVENIJI (3)

### ► Naše izkušnje s testiranjem BRCA

Research article | [Open Access](#) | Published: 02 April 2019

#### **Cytology material is equivalent to tumor tissue in determining mutations of *BRCA 1/2* genes in patients with tubo-ovarian high grade serous carcinoma**

[Andreja Gornjec](#), [Srdjan Novakovic](#), [Vida Stegel](#), [Marko Hocevar](#), [Ziva Pohar Marinsek](#), [Barbara Gazic](#), [Mateja Krajc](#) & [Erik Skof](#) ✉

[BMC Cancer](#) **19**, Article number: 296 (2019) | [Cite this article](#)

*Aktualno v primeru, če testiranje iz tumorskega tkiva (FFPA) ni možno*

*- neprimeren material*

*- operacija/biopsija ni možna*



## SISTEMSKO ZDRAVLJENJE – NOVOSTI V SLOVENIJI (4)

- ▶ Naše izkušnje z zdravilom olaparib

12 | ONKOLOGIJA | ISSN 1408-1741 | IZVIRNI ZNANSTVENI ČLANEK | LETO XXV | ŠT. 1 | JUNIJ 2021

### Izkušnje z zdravilom olaparib pri zdravljenju recidivnega epiteljskega raka jajčnikov z mutacijami v genih BRCA 1 in BRCA 2

Experience with olaparib in the treatment of recurrent ovarian epithelial cancer with mutations in the BRCA 1 and BRCA 2 genes

Škof Erik<sup>1</sup>



# VLOGA RADIOTERAPIJE PRI RAKU JAJČNIKOV

*Manja Kobav, Barbara Šegedin*



# IZ SMERNIC, 2015

Smernice za obravnavo bolnic z rakom jajčnikov, jajcevodov in s primarnim peritonealnim seroznim rakom 21

## OBSEVANJE

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

## 2015 VS 2020

	<b>2015 01</b>	<b>2020 01</b>	<b>2020 UKC MB</b>
<b>Skupaj</b>	<b>35</b>	<b>25</b>	<b>6</b>
<b>medenica (vključena krvavitev iz nožnice)</b>	<b>17</b>	<b>10</b>	<b>1</b>
<b>bezgavke nad prepono</b>	<b>5</b>	<b>2</b>	<b>1</b>
<b>bezgavke pod prepono</b>	<b>5</b>	<b>1</b>	<b>0</b>
<b>kožni zasevki</b>	<b>3</b>	<b>0</b>	<b>1</b>
<b>skelet</b>	<b>3</b>	<b>8</b>	<b>2</b>
<b>možganski zasevki</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>1</b>
<b>trebuh</b>	<b>0</b>	<b>2</b>	<b>0</b>



## Paliativno obsevanje 17 / 25 (+ UKC MB 6 / 6)

- ▶ 1 – 10 frakcij
- ▶ TD 8 – 30 Gy

## Obsevanje z veliko dozo 5 / 25

- ▶ 12 - 25 frakcij
- ▶ TD 36 – 50 Gy

## SBRT / SRS 3 / 25

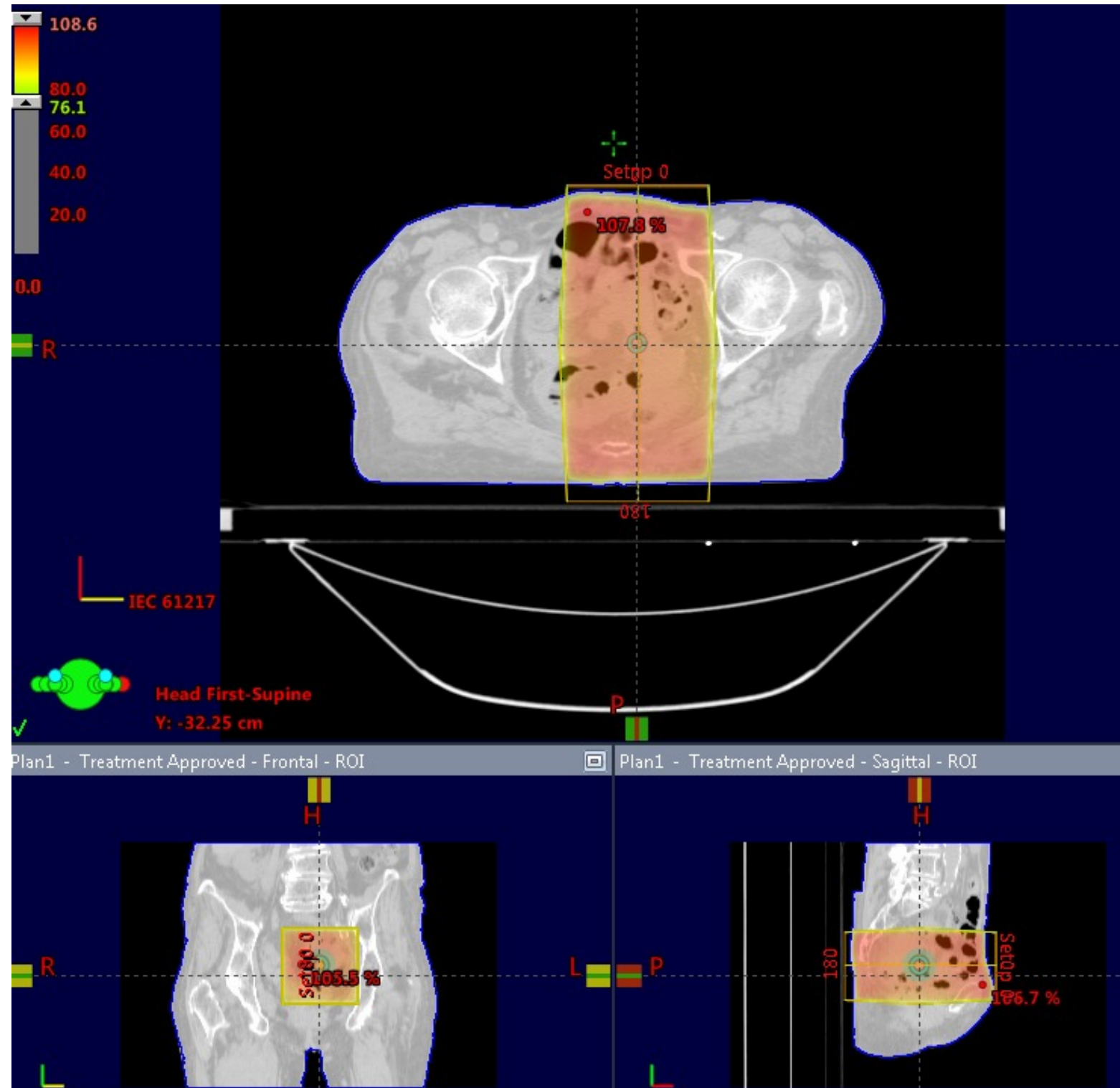
- ▶ 1 – 5 frakcij
- ▶ Velike doze na frakcijo (22,5 Gy, 16 Gy, 8 Gy) in TD

## PALIATIVNO OBSEVANJE

- ▶ Veliko izkušenj, številne raziskave
- ▶ Bolnice z napredovalo boleznijo
- ▶ namen: lajšanje simptomov (bolečina, krvavitve iz nožnice, težko dihanje, simptomi zaradi možganskih zasevkov, pritiska povečanih bezgavk)
- ▶ Malo število obsevanj, majhne doze
- ▶ Choan, 2006: CR zmanjšanje bolečine 65 %, zaustavitev krvavitve 88 % (CR + PR 100 %)
- ▶ Jiang, 2018: CR + PR: zmanjšanje bolečine 87 % (skeletne le 75 %), zaustavitev krvavitve 93 %



# PALIATIVNO OBSEVANJE



## OBSEVANJE Z VELIKO DOZO

- ▶ Večje število frakcij, velika skupna doza
- ▶ Različno poimenovanje glede na to, kdaj se odločimo za obsevanje / namen in tehnika obsevanja enaki
- ▶ Reševalno – konsolidacijsko - pooperativno – radikalno
- ▶ Lokalizirana bolezen

Lokaliziran ostanek po primarnem zdravljenju

Lokalizirana inoperabilna ponovitev

Lokalizirana ponovitev (z nepopolno citoredukcijo) R1, R2

- ▶ Ob operaciji označba sumljivih mest s klipi (naleganje na žile, obraščanje sečevoda)
- ▶ Namen: zmanjšanje tumorske formacije (delni ali popolni odgovor), izboljšanje lokalne kontrole bolezni



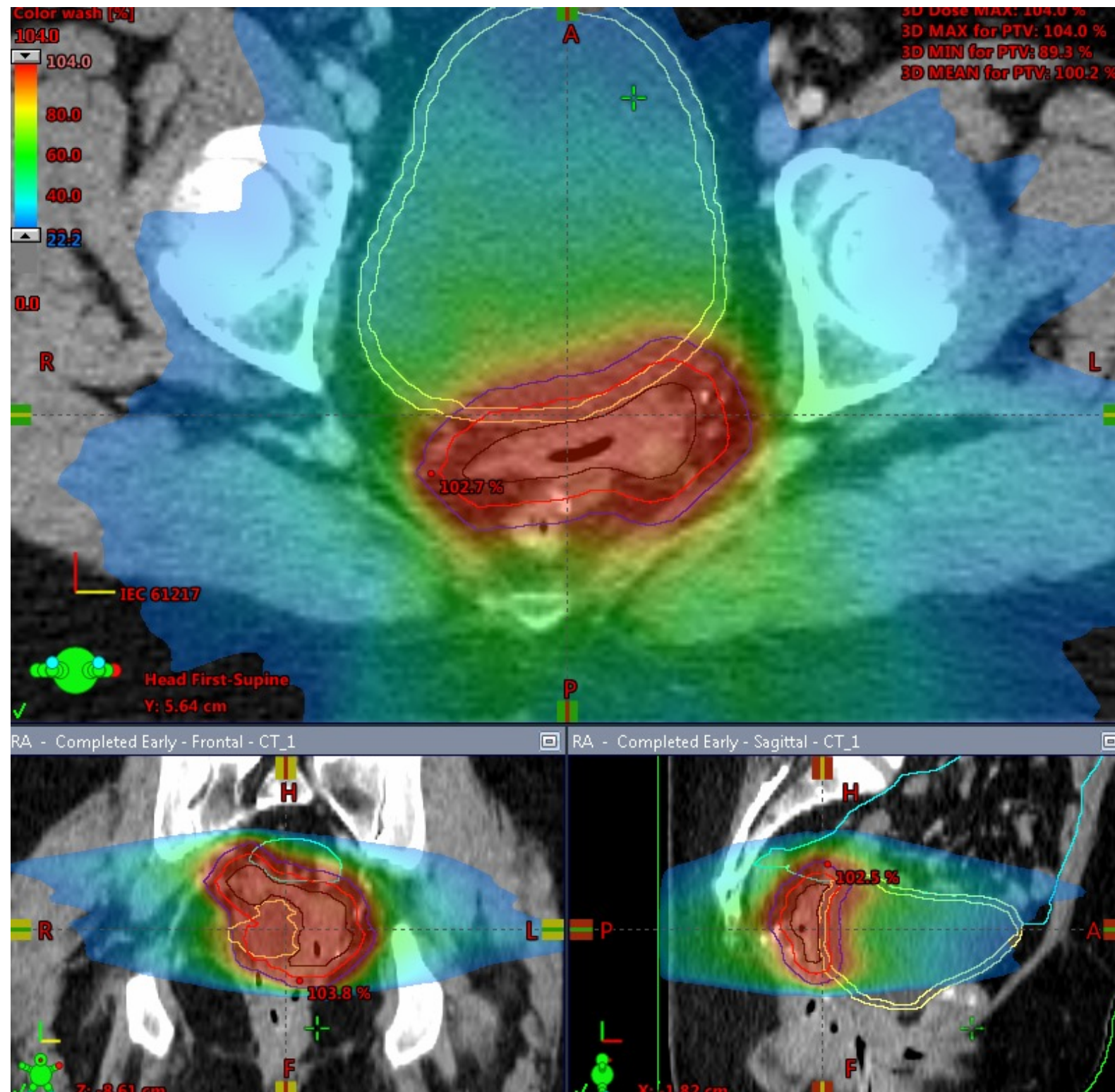
# OBSEVANJE Z VELIKO DOZO

- Lokaliziran recidiv, 60 – 62 % citoredukcija pred RT
- TD 45 - 60 Gy (Yahara, 2013, Brown, 2013)
- Izboljšanje lokalne kontrole (LC 90 %), daljši čas do progressa (> 1 leto), ponovne KT, boljši OS
- Večina novih ponovitev izven RT polja
- Smart, 2019: 10 % po 5-ih letih brez ponovitve bolezni

Author	Year	Stage	Study design	N	Comments
Albuquerque <i>et al.</i> (54)	2016	Nodal, pelvis Retroperitoneal	Retrospective IFRT median dose: 50 Gy conventional fractionation	27	5-year LRFS: 70%; 5-year DFS: 33%
Choi <i>et al.</i> (55)	2017	Nodal and extranodal disease	3D-CRT	44	The 1- and 2-year in-field LC rates were 66.0% and 55.0%, respectively. BED $\geq$ 50 Gy showed better outcomes
Chang <i>et al.</i> (56)	2018	Nodal and extranodal disease	Prospective phase II; IFRT-IMRT, 3D-CRT or brachytherapy	-	Overall and CRRs were 85.7% and 50%, respectively. The 2-year PFS rate was 39.3%. The 3-year LC and OS rates were 84.4% and 55.8%, respectively
Komura <i>et al.</i> (57)	2019	Nodal or extranodal recurrence	Retrospective 3D-CRT	24	In-field overall response of 58.3%, median regression was 40.2%. The 1-year survival and local PFS rates after RT were 66.7% and 45.8%, respectively
Smart <i>et al.</i> (58)	2019	Peritoneal, nodal, vaginal	Retrospective IFRT 3D-CRT	40	At 3 years, DFS and OS were 18% and 80%, respectively. Non-serous histology and platinum sensitivity were associated with lower relapse risk



# OBSEVANJE Z VELIKO DOZO



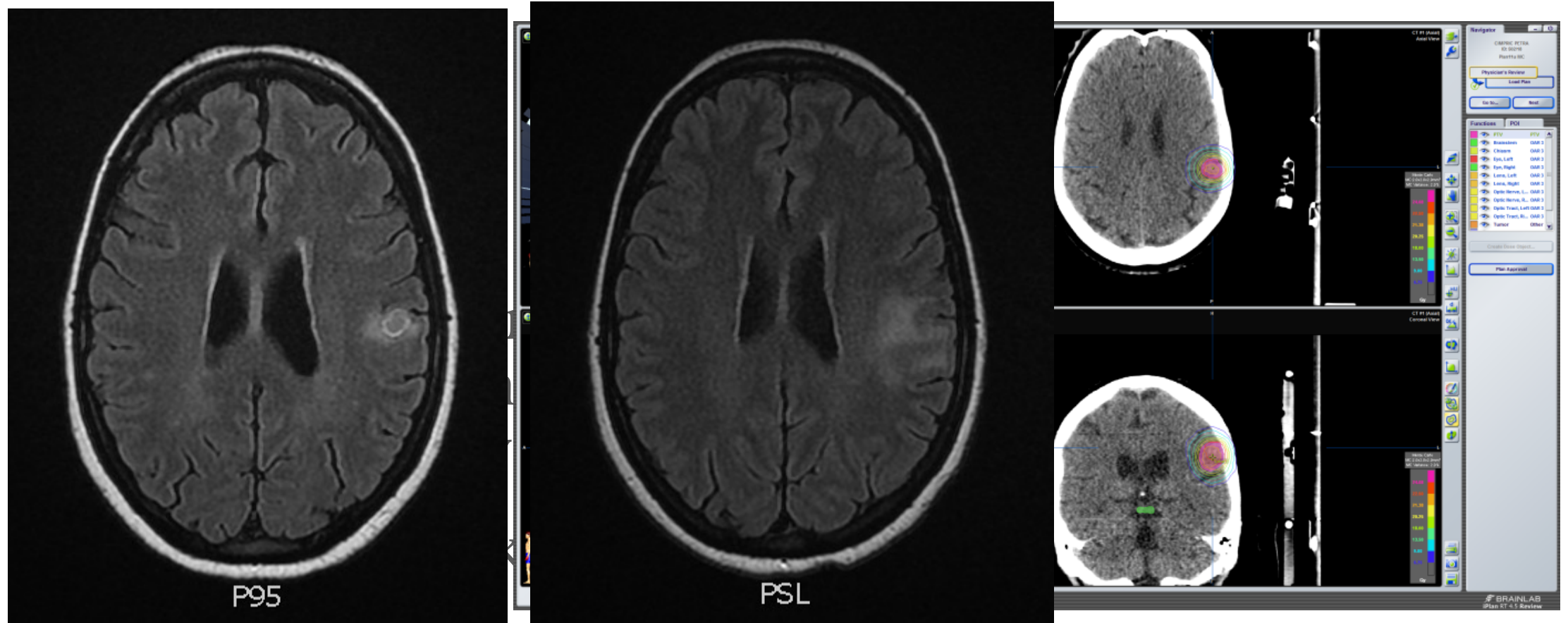


# SBRT / SRS

- ▶ Prve bolnice z rakom jajčnika na OI 2020
- ▶ Solitarni zasevek
- ▶ Lega, velikost, v katerem organu, priležne strukture dobro omejena lezija, PS po WHO
- ▶ 3 bolnice (1 bolnica s solitarnim zasevkom v CŽS, 2 bolnici s solitarnim zasevkom v jetrih)

Author	Year	Study design	N	Comments
Iftode <i>et al.</i> (68)	2018	Retrospective SBRT (lymph nodes, liver, lung)	26 patients; 44 lesions	1-year PFS: 69.3%, 1-year OS: 100%; 2-year PFS: 38%, 2-year OS: 92.7%; 5-year PFS: 19%, 5-year OS: 61.7%
Lazzari <i>et al.</i> (69)	2018	Retrospective SBRT	82 patients; 156 lesions	Median systemic treatment-free interval after SBRT: 7.4 months, 2-year local PFS: 68%, PFS: 18%, OS: 71%.
Macchia <i>et al.</i> (70)	2020	Retrospective, multicenter study (MITO RT-01) SBRT/SRS	261 patients; 449 lesions	CRR: 65.2%, PRR: 23.8%, SD: 7.4%, PD: 3.6%; 2-year LC: 81.9%, ORR: 89%, CB: 96.4%, AT: 20.7%, LT: 6.1%, 2-year late TFS: 95.1%

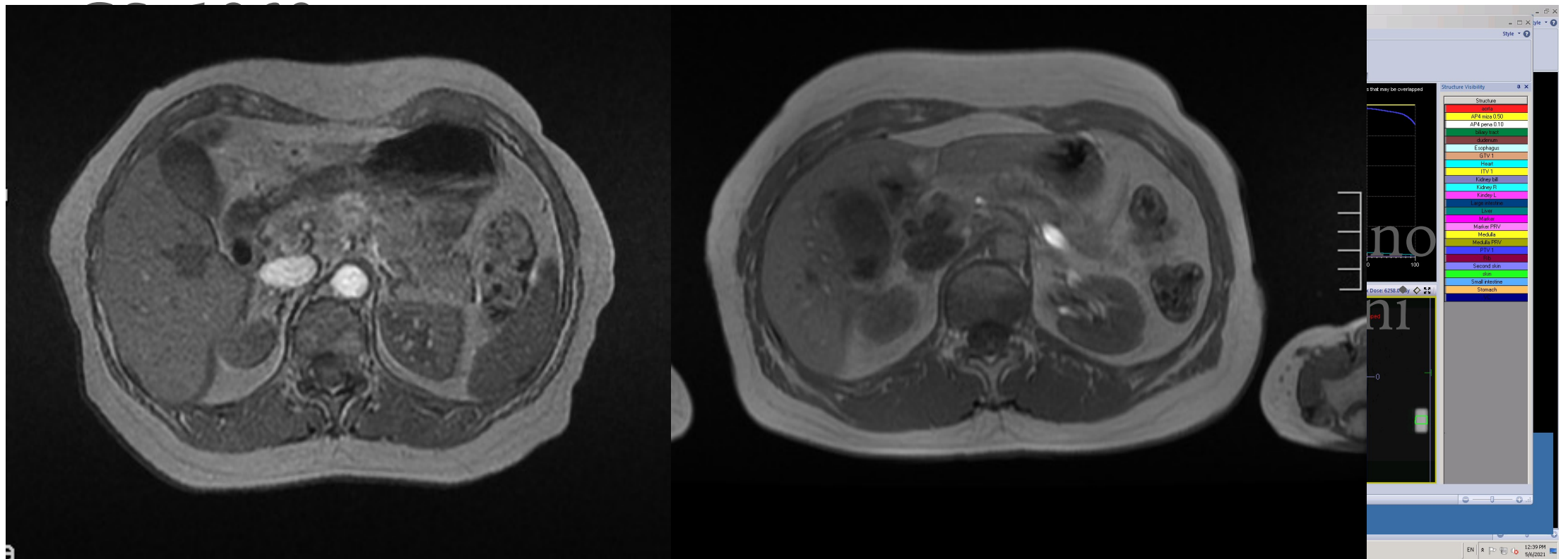
# PRIMER SRS



- Solitarni zasevek v možganih, premer 11,5 mm, inoperabilen
- 06/20 SRS 1 x 22,5 Gy
- 10/20 regres lezije z okolno levkoplakijo
- 02/21 radionekroza, brez ponovitve ali ostanka

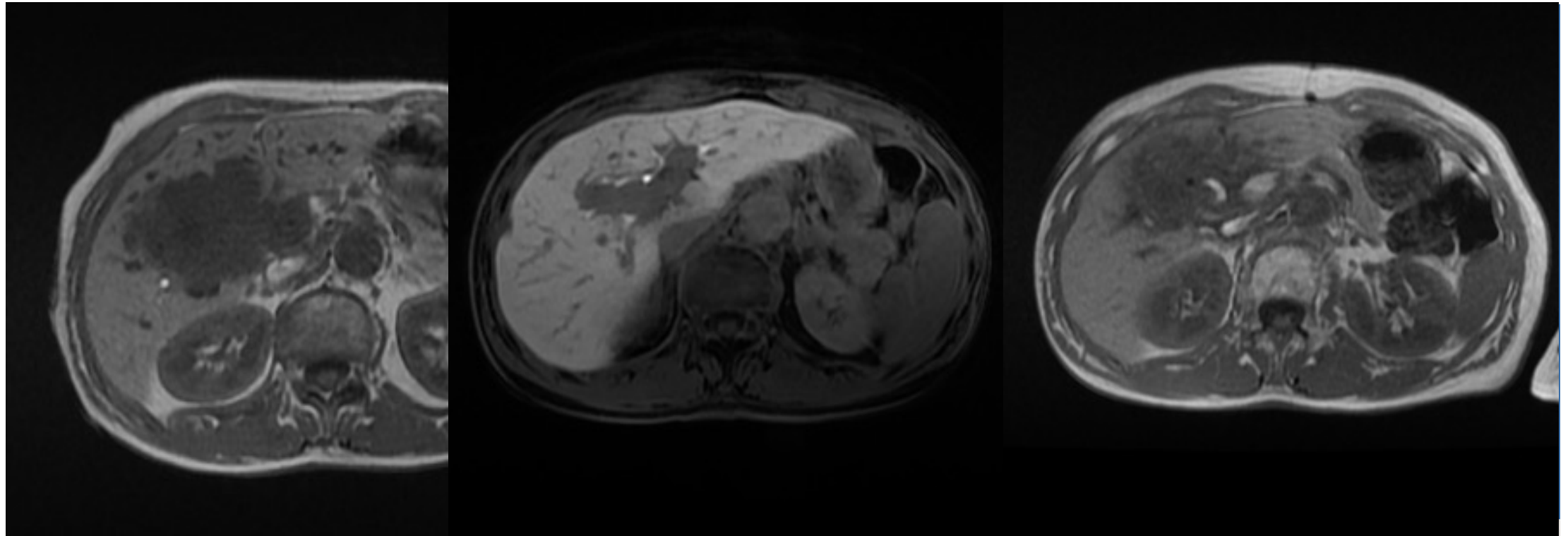


# PRIMER SBRT 1



- 02/20 novo nastal solitarni zasevek v jetrih, fokalna lezija velikosti 22 x 28 mm
- 06/20 vstavitev zlatih markerjev v jetra, SBRT 3 x 16 Gy, prehodna prekinitev Olapariba
- 09/20 CR, 02/21 CR

## PRIMER SBRT 2



- 09/18 ponovitev bolezni (jetra 7,5 x 9 cm, bezgavki)
- KT II. reda, PR, vzdrževalno Olaparib
- progres lezije v jetrih
- 01/20 vstavitev zlatih markerjev v jetra, SBRT 5 x 8 Gy, prehodna prekinitev Olapariba
- 05/20 regres, 10/20 počasen progres, 01/21 KT III. reda



# PRIHODNOST: PARP INHIBITORJI ALI IMUNOTERAPIJA IN SOČASNA RT

## ► Raziskave v teku

**TABLE 3** | Select ongoing clinical trials of radiation combinations.

Description	Phase	Disease site	NCT number	Agent(s)	Sponsor
<b>Poly(ADP-ribose) polymerase + radiation</b>					
Olaparib and Radiotherapy in head and neck cancer	I	Squamous cell carcinoma of the larynx stage II–III	NCT02229656	Olaparib 25–300 mg BID	The Netherlands Cancer Institute
Phase I study of olaparib combined with cisplatin-based chemoradiotherapy to treat locally advanced head and neck cancer (ORCA-2)	I	High-risk locally advanced HNSCC	NCT02308072	Olaparib 50–200 mg BID Cisplatin 35 mg/m <sup>2</sup> Q week	Cancer Research UK
Olaparib and radiotherapy in inoperable breast cancer	I	Breast cancer or local recurrence of breast cancer, which is inoperable or/and metastatic, including inflammatory breast cancer	NCT02227082	Olaparib 25–400 mg BID	The Netherlands Cancer Institute
Veliparib with or without radiation therapy, carboplatin, and paclitaxel in patients with stage III non-small cell lung cancer that cannot be removed by surgery	VI	Unresectable stage IIIA/IIIB, non-small cell lung cancer	NCT01386385	Arm I Carboplatin, Paclitaxel Arm II Carboplatin, Paclitaxel, Veliparib	NCI; Southwest Oncology Group
Veliparib and combination chemotherapy in treating patient with locally advanced rectal cancer	II	Locally advanced adenocarcinoma of the rectum, Stage IV/III	NCT02921256	Arm I (mFOLFOX6, capecitabine) Arm II (mFOLFOX6, capecitabine, veliparib)	NCI; NRG Oncology
<b>Immunotherapy + radiation</b>					
FLT3 ligand immunotherapy and stereotactic radiotherapy for advanced non-small cell lung cancer	II	Stage III/IV non-small cell lung cancer not amenable to curative therapy	NCT02839265	FLT3 ligand therapy (CDX-301) with SBRT	Albert Einstein College of Medicine, Inc.
Checkpoint blockade immunotherapy combined with stereotactic body radiotherapy in advanced metastatic disease	II	Metastatic cancer with at least one lesion amenable to SBRT	NCT02843165	Checkpoint blockade immunotherapies (anti-CTLA-4 and anti-PD-1/PD-L1 antibodies) with SBRT	University of California, San Diego
ProstAtak® Immunotherapy with standard radiation therapy for localized prostate cancer	III	Localized prostate cancer meeting the NCCN criteria of intermediate risk or patients having only one NCCN high-risk feature	NCT01436968	Arm I ProstAtak®(AdV-tk) + valacyclovir Arm II Placebo + valacyclovir	Advantagene, Inc.
Ipilimumab and stereotactic body radiotherapy (SBRT) in advanced solid tumors	VI	Metastatic cancer with at least one metastatic or primary lesion in the liver, lung, or adrenal gland	NCT02239900	Ipilimumab with SBRT	M.D. Anderson Cancer Center; Bristol-Myers Squibb
Pembrolizumab and chemoradiation treatment for advanced cervical cancer	II	Locally advanced cervical cancer stage IB1 with lymph nodes or IB2–IVA	NCT02635360	Arm I Cisplatin-based chemoradiation with consolidative pembrolizumab × 3 cycles Arm II Chemoradiation with concurrent Pembrolizumab × 3 cycles	University of Virginia; Merck Sharp & Dohme Corp

## PRIHODNOST: WART

- ▶ Ponovno obsevanje celega trebuha, medenice: abdominalna kopel v sklopu adjuvantnega zdravljenja
- ▶ Z novimi tehnikami obsevanja, z nižjimi dozami na ledvice, jetra, kostni mozeg
- ▶ Študije faze I, II: sprejemljiva toksičnost? dobrobit adjuvantnega obsevanja?
- ▶ OVAR-IMRT-02, prospektivna študija faze II, Arians, 2019



# SLEDENJE PO ZDRAVLJENJU RAKA JAJČNIKOV

*asist. dr. Nina Kovačević, dr. med.*



## PONOVITEV BOLEZNI

### ➤ KLINIČNO

➤ *Bolečina, napihnjjenost, izguba telesne teže...*

### ➤ BIOKEMIČNO

➤ *Porast CA-125*

### ➤ SLIKOVNA DIAGNOSTIKA



# PONOVITEV BOLEZNI

- ▶ *STADIJ I: 10% verjetnost ponovitve*
- ▶ *STADIJ II: 30% verjetnost ponovitve*
- ▶ *STADIJ III: 70 -90% verjetnost ponovitve*
- ▶ *STADIJ IV: 90-95% verjetnost ponovitve*
  
- ▶ Mediano obdobje brez ponovitve bolezni (PFS)

18 mesecev

## SLEDENJE

- ▶ EDUKACIJA BOLNIC o znakih in simptomih ponovitve bolezni
- ▶ SLIKOVNA DIAGNOSTIKA s kontrastnim sredstvom, če ni kontraindikacij
- ▶ OHRANITEV PLODNOSTI



## TUMORSKI MARKER CA-125

- ▶ Spremljanje CA-125, če je bil le ta ob diagnozi povišan

Asimptomatske bolnice s porastom CA-125

takošnje zdravljenje

Ni daljšega preživetja  
Slabša kvaliteta življenja

*Median čas od asimptomatskega porasta CA-125 do nastopa kliničnih težav je 2-6 mesecev.*

## SLEDENJE

## PONOVITEV BOLEZNI

### STADIJ I-IV

### PO PRIMARNEM

### ZDRAVLJENJU

#### REDNE KONTROLE

*Na 4 mesece prvi 2 leti*

*Na 6 mesecev 2-5 let*

*1x letno po 5. letih*

- *Klinični pregled, pregled medicine*
- *CA-125 ali drugi tumorski markerji, če so bili ob diagnozi povišani*
- *Napotitev na genetsko svetovanje, če le-tega bolnica še ni opravila*
- *Hemogram, biokemija ob indikaciji*
- *CT prsnega koša, medicine, MR medicine, PET-CT, PET ob klinični indikaciji*
- *RTG pc obindikaciji*
- *Dolgoročni celostni pristop*

*Naraščanje CA-125, brez predhodne KT*

*Klinična ponovitev bolezni, brez predhodne terapije*

*Klinična ponovitev bolezni, predhodna KT*

*Naraščanje CA-125, predhodna KT*

#### Slikovne preiskave:

*CT prsnega koša in trebuha*

*MR medicine*

*PET-CT ali PET ob klinični indikaciji*

*Citologija ascitesa*

*Molekularna diagnostika tumorja, če še ni bila narejena*

*Zdravljenje ponovitve bolezni*

*Zdravljenje ponovitve bolezni*

*Odložitev zdravljenja do nastopa kliničnih znakov za ponovitev bolezni*

*ali vključitev v klinične raziskave*



# KVALITETA ŽIVLJENJA

- ▶ Bolnice imajo lahko več ponovitev bolezni
- ▶ Več stranskih učinkov zdravljenja
- ▶ Vpliv na kvaliteto življenja

*Kontrola bolezni in ohranjanje kvalitete življenja*



National Comprehensive  
Cancer Network®

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®)

# Survivorship

Version 1.2021 — February 24, 2021

NCCN.org

NCCN Guidelines for Patients® available at [www.nccn.org/patients](http://www.nccn.org/patients)

Continue

Version 1.2021, 02/24/21 © 2021 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.



National Comprehensive  
Cancer Network®

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®)

# Palliative Care

Version 2.2021 — February 12, 2021

NCCN.org

Continue

Version 2.2021, 02/12/21 © 2021 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.



## DOLGOROČNI CELOSTNI PRISTOP

- ▶ Zgodnje odkrivanje ponovitve bolezni ali pojav novega primarnega raka
- ▶ Preventiva
- ▶ Ocena psiho-socialnih in fizičnih zmožnosti
- ▶ Koordinacija med izbranim zdravnikom in specialisti
- ▶ Periodična ocena pacientkinih potreb

# VPRAŠALNIK ZA BOLNICE



## SURVIVORSHIP ASSESSMENT (Patient Version)

Please answer the following questions:

<b>Survivorship Concerns</b>	<b>Survivorship Care Survey</b>
<b>Cardiac Health</b>	1. Do you have shortness of breath or chest pain after physical activities (eg, climbing stairs) or exercise? Yes/No 2. Do you have shortness of breath when lying flat, wake up at night needing to get air, or have persistent leg swelling? Yes/No
<b>Anxiety, Depression, Trauma, and Distress</b>	3. In the past two weeks, have you been bothered more than half the days by little interest or pleasure in doing things? Yes/No 4. In the past two weeks, have you been bothered more than half the days by feeling down, depressed, or hopeless? Yes/No 5. Has stress, worry, or being nervous, tense, or irritable interfered with your life? Yes/No
<b>Cognitive Function</b>	6. Do you have difficulties with multitasking or paying attention? Yes/No 7. Do you have difficulties with remembering things? Yes/No 8. Does your thinking seem slow? Yes/No
<b>Fatigue</b>	9. Do you feel persistent fatigue despite a good night's sleep? Yes/No 10. Does fatigue interfere with your usual activities? Yes/No 11. How would you rate your fatigue on a scale of 0 (none) to 10 (extreme) over the past week? 0–10
<b>Lymphedema</b>	12. Since your cancer treatment, have you had any swelling, fatigue, heaviness, or fullness on the same side as your treatment that has not gone away? Yes/No
<b>Hormone-Related Symptoms</b>	13. Have you been bothered by hot flashes/night sweats? Yes/No 14. Have you been bothered by other hormone-related symptoms (ex, vaginal dryness, incontinence)? Yes/No
<b>Pain</b>	15. Are you having any pain? Yes/No 16. How would you rate your pain on a scale of 0 (none) to 10 (extreme) over the past month? 0–10
<b>Sexual Function</b>	17. Do you have any concerns regarding your sexual function, sexual activity, sexual relationships, or sex life? Yes/No 18. Are these concerns causing you distress? Yes/No
<b>Sleep Disorder</b>	19. Are you having problems falling asleep, staying asleep, or waking up too early? Yes/No 20. Are you experiencing excessive sleepiness (ie, sleepiness or falling asleep in inappropriate situations or sleeping more during a 24-hour period than in the past)? Yes/No 21. Have you been told that you snore frequently or that you stop breathing during sleep? Yes/No
<b>Healthy Lifestyle</b>	22. Do you engage in regular physical activity or exercise, such as brisk walking, jogging, weight/resistance training, bicycling, swimming, etc.? Yes/No > 22a. If you answered "Yes," how often? 23. Excluding white potatoes, do you eat at least 2½ cups of fruits and/or vegetables each day? Yes/No 24. Do you have concerns about your weight? Yes/No 25. Do you take vitamins or other supplements? Yes/No
<b>Immunizations and Infections</b>	26. Have you received your flu vaccine this flu season? Yes/No 27. Are you up to date on your vaccines? Yes/No/Don't know
<b>Employment/Return to Work</b>	28. Do you have concerns about how cancer and/or cancer therapy has affected your ability to work? YES/NO



# DOLGOROČNI CELOSTNI PRISTOP

- ▶ Natančna seznanitev bolnice
  - ▶ S potekom dosedanjega zdravljenja
  - ▶ S sledenjem
  - ▶ Vlogo onkologa, izbranega zdravnika, ostalih specialistov
  - ▶ Zgodnjimi in kasnimi posledicami zdravljenja
  - ▶ Zdrav življenjski slog

# PALIATIVNA OBRAVNAVA

## INDIKACIJE

- Izčrpano specifično onkološko zdravljenje*
- Napredovala bolezen z visoko stopnjo smrtnosti*
- Številne pridružene bolezni*
- Neobvladljivi simptomi*
- Zaskrbljenost bolnice/svojcev glede poteka bolezni*
- Slabšanje prognoze*
- Psiho-socialne potrebe*
- Ne zavedanje se razsežnosti/resnosti bolezni*

## OCENA in UKREPI

- Želje in pričakovanja bolnice*
- Kako se soočiti z boleznijo*
- Podučitev o poteku bolezni*
- Koordinacija z ostalimi zdravstvenimi delavci/ustanovami*
- Lajšanje nastalih simptomov*



# OBRAVNAVA BOLNIC Z MEJNO MALIGNIM TUMORJEM JAJČNIKA IN VLOGA ZAMEJITVENIH POSEGOV

*Maja Pakiž*

*Oddelek za ginekološko onkologijo in onkologijo dojk, UKC Maribor  
Elektronska pošta: [majapakiz@gmail.com](mailto:majapakiz@gmail.com)*



# MEJNO MALIGNI TUMORJI JAJČNIKA

- ▶ Epitelijski tumorji jajčnika.
- ▶ 5 do 10 % epitelijskih tumorjev jajčnika.
- ▶ Zelo splošno:
  - Navadno ugotovljeni v lokalno omejenem stadiju (75% FIGO I).
  - Navadno počasi napredujoči.
  - Navadno se zdravijo kirurško.
  - Slabo občutljivi na kemoterapijo.
  - Najpogosteje v starosti 40 do 50 let, lahko prej – ohranitev reproduktivne sposobnosti.
  - Odlična prognoza, se redko ponovijo, lahko se ponovijo po več 10 letih (10-letno preživetje 97%).



# MEJNO MALIGNI TUMORJI JAJČNIKA – KLASIFIKACIJA

- ▶ V preteklosti več vrst poimenovanj:
- ▶ 1929 – semi-maligni tumorji,
- ▶ 1971 – tumorji nizkega malignega potenciala,
- ▶ 2014 – mejno maligni tumorji, atipični proliferativni tumorji.
  
- ▶ Šest histoloških podtipov:
  - Serozni (50%).
  - Mucinozni (45%).
  - Endometrioidni, svetlocelični, seromucinozni in mejno maligni Brennerjev tumor.

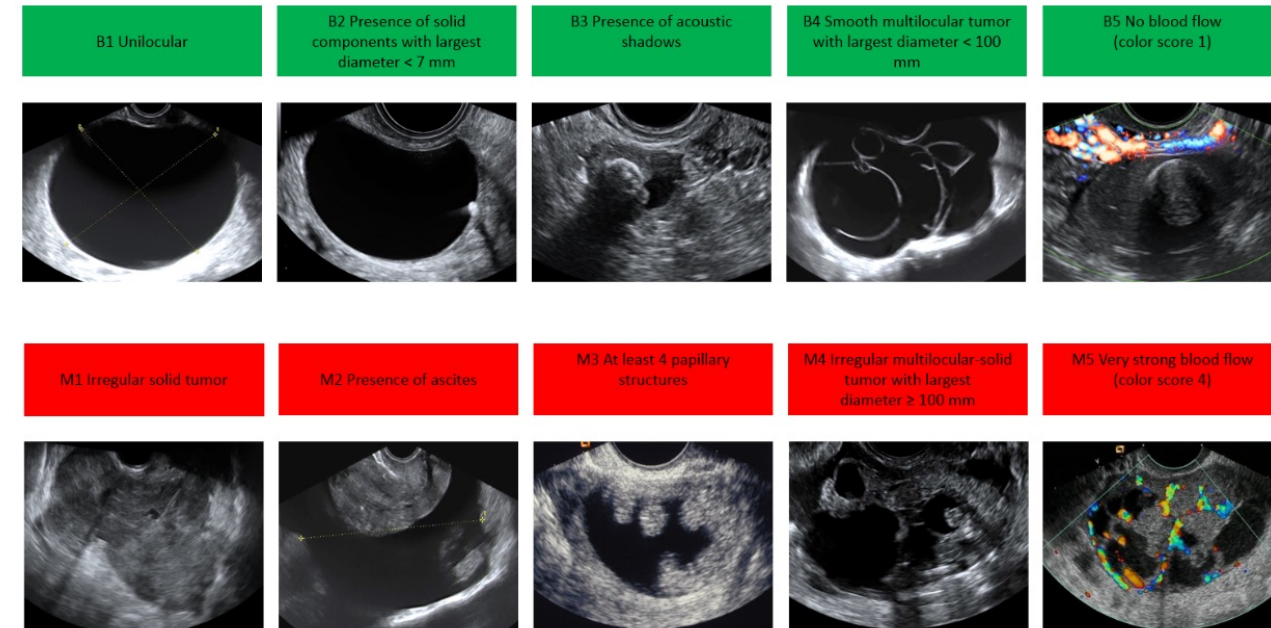
# MEJNO MALIGNI TUMORJI JAJČNIKA – KLINIČNO POMEMBNI VIDIKI PATOGENEZE

- ▶ Dva tipa epiteljskih malignih tumorjev jajčnika/jajcevoda/peritoneja.
- ▶ Najpogostejši serozni karcinom jajčnika/jajcevoda/peritoneja visoke stopnje malignosti.
- ▶ In druga skupina – vsi ostali, med njimi tudi mejnomaligni tumorji.
- ▶ Predrakava sprememba seroznih karcinomov visoke stopnje malignosti – jajcevod, STIC.
- ▶ Mejnoma maligni tumorji – vzniknejo v jajčniku, kot vmesna stopnja med benignimi cistadenomi in malignimi tumorji iz skupine ne-seroznih karcinomov visoke stopnje malignosti.
- ▶ Podskupini mejno malignih tumorjev:
  - Vmesna stopnja med seroznimi cistadenomi in seroznim karcinomom nizke stopnje malignosti – **mejno maligni serozni tumorji**. Lahko prisotni ob diagnozi implantati na peritoneju ali zasevki v bezgavkah – vendar zelo redko. Implantati se ne delijo več na invazivne in ne-invazivne. Če so invazivni, je to že serozni karcinom nizke stopnje malignosti.
  - **Ne-serozni mejnomaligni tumorji jajčnika** – skoraj vedno stadij I s celokupnim preživetjem kot v splošni populaciji.



# MEJNO MALIGNI TUMORJI JAJČNIKA – DIAGNOSTIKA

- Navadno ugotovljeni z UZ pregledom rodil – postavljen klinični sum.
- Simptomi nespecifični ali jih ni.
- IOTA simple rules:
  - Odlično orodje za razlikovanje benignih in malignih ovarijskih tumorjev.
  - Enostavna, brez potrebe po kompleksnem računanju ali določanju tumorskih markerjev.
  - Hitra triaža za nadaljnjo diagnostiko.
  - Občutljivost 91.7%, specifičnost 84.5%.



## *V primeru kliničnega suma na mejno maligni tumor ali karcinom:*

- *Napotitev v terciarni center.*
- *Slikovna diagnostika za postavitev radiološkega stadija bolezni.*
- *Predstavitev na konziliju PRED kirurškim zdravljenjem.*

## MEJNO MALIGNI TUMORJI JAJČNIKA – ZDRAVLJENJE

- ▶ Standardno zdravljenje je kirurško.
- ▶ Zajema operativni poseg za postavitve stadija, to pomeni:
  - Bilateralna adnektomija, navadno s histerektomijo.
  - Ometektomija.
  - Biopsije peritoneja.
  - Izpirki s citološko analizo.
  - Apendektomija (če mucinoza histologija).
  - Dopolnilna kemoterapija ni smiselna.



## AMPAK...

- ▶ Mejno maligni tumorji imajo odlično prognozo.
- ▶ Tudi recidivi so navadno “ozdravljivi“ s kirurškim posegom.
- ▶ Maligna transformacija izjemno redka.
- ▶ V veliki večini primerov omejeni na jajčnik, še posebej ne-serozni histološki tipi.
- ▶ Pogosto ugotovljeni pri mlajših ženskah, ki imajo željo po ohranitvi reproduktivne sposobnosti in željo po ohranitvi hormonskega statusa.

# KONZERVATIVNI PRISTOP PRI KIRURŠKEM ZDRAVLJENJU MEJNO MALIGNIH TUMORJEV JAJČNIKA

- ▶ Konzervativni pristop: ohranimo oboleli jajčnik ali ohranimo vsaj kontralateralni, zdrav jajčnik.
- ▶ V sodobnem času več centrov že rutinsko kirurško zdravi mejno maligne tumorje jajčnikov pri mladih ženskah samo s cistektomijo – torej odstranitvijo tumorja brez odstranitve jajčnika.
- ▶ Metaanaliza vpliva konzervativnega pristopa na recidive in preživetje:
  - Verjetnost recidiva:
    - ❑ Po cistektomiji – 25.3%.
    - ❑ Po bilateralni cistektomiji – 25.6%.
    - ❑ Po enostranski adneksektomiji – 12.5%.
    - ❑ Po enostranski adneksektomiji in kontralateralni cistektomiji – 26.1%.
  - Recidivi v obliki invazivnega karcinoma – 15.4%.
  - Ni bilo vpliva na preživetje.



# POMEN KIRURŠKEGA STADIJA PRI KONZERVATIVNEM PRISTOPU

- ▶ Glavna dejavnika tveganja za recidiv:
  - Cistektomija.
  - Serozni histološki tip.

*Vrsta pristopa – LPS ali laparotomija –  
ni vpliva na recidive.*

Li N, et al. Arch Gynecol Obstet 2020.

Približno ena tretjina seroznih mejno malignih tumorjev – prisotni implantati na peritoneju, nimajo vpliva na slabšo prognozo. Če so “invazivni” – je to že serozni karcinom nizke stopnje malignosti – vpliv na prognozo.

Ostali histološki tipi – skoraj vedno stadij I.

Analiza enega centra, 448 bolnic, med njimi 92 s konzervativnim pristopom in brez kirurškega stadija – ni bilo vpliva na preživetje brez ponovitve bolezni.

Li N, et al. BMC Cancer 2020.

# OHRANITEV REPRODUKTIVNE SPOSOBNOSTI PRI MEJNO MALIGNIH TUMORJIH JAJČNIKOV

- ▶ Shranjevanje jajčnih celic/zarodkov pred kirurškim zdravljenjem?
  - Diagnoza je histološka.
  - Mejno maligni tumorji jajčnika načeloma niso hormonsko odvisni.
  - Mogoče bolj smiselno pred kirurškim zdravljenju recidiva.

Filippi F, et al. J Assist Reprod Genet. 2020.

- ▶ Shranjevanje tkiva jajčnika pred/med kirurškim zdravljenjem?
  - Skrb: pri reinplantaciji jajčnikovega tkiva prenesemo ostanek tumorja.
  - Težko proučevati, ker zamrznjenega tkiva ne moremo histološko pregledati v celoti.
  - Objava: reimplantacija tkiva v miške. Pri 1 od zamrznjenih 11 tkiv jajčnika iz jajčnika z mejno malignim tumorjem – v tkivu bil ostanek mejno malignega tumorja.

Masciangelo R et al. Hum Reprod 2018.

*Posvet s specialistom  
reproduktivne sposobnosti PRED  
kirurškim zdravljenjem.*



# SPREMLJANJE PO ZDRAVLJENJU MEJNO MALIGNIH TUMORJEV JAJČNIKOV

- ▶ Narava bolezni povsem drugačna kot pri seroznih karcinomih visoke stopnje malignosti jajčnika/jajcevoda/peritoneja.
- ▶ Recidivi navadno lokalni in navadno po konzervativnem zdravljenju.
- ▶ Recidivi pogosto brez simptomov.
- ▶ Zdravljenje recidivov kirurško – zato smiselno spremljanje s slikovnimi preiskavami, da najdemo recidiv v operabilni obliki.
- ▶ Spremljanje smiselno dolgoročno, saj recidiv možni tudi po več kot 10 letih.
- ▶ Ni jasno, ali je onkološka dobrobit, da se po rojstvu otrok naredi radikalna operacija – individualne odločitve.
- ▶ Vrednost tumorskih markerjev izjemno omejena.

NCCN, maj 2021



# ULTRARADIKALNA KIRURGIJA PRI RAKU JAJČNIKA: DA ALI NE?

.. ..

*Borut Kobal*  
*UKC Ljubljana, Ginekološka klinika Ljubljana*



# STANDARDNI POSTOPKI V ZDRAVLJENJU RAKA JAJČNIKA

Danes: primarno kirurško zdravljenje s ciljem kompletne citoredukcije (R=0)

Danes: adjuvantno sistemsko zdravljenje na osnovi platine in taxanov

Preživetje glede na stadij različno

V negativni korelaciji z rezidualnim tumorjem (s stopnjo citoreduktivnosti) (Griffiths 1975)

Alternativno: Neodjuvantna kemoterapija z intervalno citoreduktivno kirurgijo

# POMEN OSTANKA TUMORJA PRI ZDRAVLJENJU RAKA JAJČNIKA

- Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis

Robert E Bristow 1, Rafael S Tomacruz, Deborah K Armstrong, Edward L Trimble, F J Montz

- Signifikantna pozitivna korelacija med odstotkom maksimalne citoredukcije in srednjim celokupnim časom preživetja
- 10% povečanje deleža maksimalne citoredukcije je bilo povezano s 5.5% povečanjem srenjega časa preživetja



# POMEN OSTANKA TUMORJA PRI ZDRAVLJENJU RAKA JAJČNIKA

- 2013 Survival impact of complete cytoreduction to no gross residual disease for advanced-stage ovarian cancer: a meta-analysis

Suk-Joon Chang<sup>1</sup>, Melissa Hodeib, Jenny Chang, Robert E Bristow

- **Zaključek: Srednje preživetje** (The mean weighted median overall survival time) 44.4 mesecev (razpon, 27.6-66.9 mesecev).
- **Linearna regresija:** ostanek tumorja, stadij IV, intraperitonealna KT so povezani s preživetjem
- **Multipla regresija:** Vsakih 10% bolnic z R0 je podaljšalo srednje preživetje za 2-3 mesece

# RAZMISLEKI O POMENU KIRURGIJE

- ▶ **Citoredukcija**
- ▶ Kompletna
- ▶ Optimalna
- ▶ Suboptimalna
- ▶ **Kompletna = brez makroskopskega ostanka**

**Doseganje** (42% TO 87%)

Radikalna ali **ultraradikalna kirurgija** ?

ALI

NACT + IDS ?

Dejavniki ki vplivajo na  
Kompletno citoredukcijo:

- *Stadij in histotip tumorja*
- *Biologija tumorja = breme tumorja  
oblika metstaziranja*
- *Kompleksen kirurško onkološki pristop  
Multidisciplinarni kirurški tim  
Postoperativno okrevanje*
- *Starost in spremljajoče bolezni*
- *ASA status*



# DEFINICIJA KIRURŠKIH POSTOPKOV PRI NAPREDOVALEM RAKU JAJČNIKA

- ▶ Ultra-radical (extensive) surgery versus standard surgery for the primary cytoreduction of advanced epithelial ovarian cancer

Christine Ang, Karen K L Chan, Andrew Bryant, Raj Naik, Heather O Dickinson

- ▶ **Standardni** : histerektomija z adneksi, infrakolična omentektomija, apendektomija, limfadenektomija (prizadete bezgavke)
- ▶ **Radikalni**. En bloc odstranitev rodil s pelvičnim peritonejem in resekcijo rectosigme, parcialne peritonektomije
- ▶ **Supra radikalni**: ki poleg radikalnih postopkov vsebujejo vsaj enega od dodanih: a) peritonektomijo vključno z resekcijo diafragme, b) resekcijo subcapsularnih jetrnih metastaz, cholecystectomio, c) splenectomio, resekcijo repa pankreasa d) resekcije črevesja, parcialno gastrectomijo, ipd.
- ▶ (Pomel 2004)

## ULTRADIKALNA KIRURGIJA PROTI STANDARDNI KIRURGIJI- VPLIV NA IZHOD ZDRAVLJENJA

- ▶ Ni pravih randomiziranih študij, ki bi pokazale prednosti ultraradikalne kirurgije
- ▶ (Aletti 2006) 194 žensk od tega 144 žensk s karcinomatozo
- ▶ Ni bilo razlik v preživetju med skupinama razen v podskupinah s karcinomatozo
- ▶ Ultraradikalna kirurgija torej lahko premaga biološko agresivnost tumorja?



## DRUGAČE MISLEČI

- ▶ (Covens 2000).
- ▶ A critique of surgical cytoreduction in advanced ovarian cancer
- ▶ Izhodna agresivnost tumorja (ob odkritju bolezni) je zrcalo biološke agresivnosti in s tem determinira izhod zdravljenja
- ▶ Analize peri-operativne morbiditete in kvalitete življenja po radikalnih ali ultra radikalnih kirurških postopkih niso ovrednotene
- ▶ Scottish Randomized Trial in Ovarian Cancer (SCOTROC)-1
- ▶ Preživetje ob doseganju optimalne redukcije je odvisno biološke agresivnosti- optimalna redukcija je dosegljiva pri manj agresivnih tumorjih
- ▶ Gynecologic Oncology Group (GOG) 182: analiza je točkovala obsežnost bolezni, obsežnost kirurgije in rezidualno bolezen; vpliv na preživetje naj bi imela samo obsežnost bolezni in ostanek bolezni ne pa obsežnost kirurgije

## POMEN BIOLOGIJE TUMORJA PRI KIRURŠKEM ZDRAVLJENJU

- ▶ Does tumour biology determine surgical success in the treatment of epithelial ovarian cancer? A systematic literature review

J Borley, C Wilhelm-Benartzi, R Brown, and S Ghaem-Maghamsi

- ▶ Povezava med kirurškim zdravljenjem in biologijo tumorja ostaja nepojasnjena.



## MORBIDITETA PRI ULTRARADIKALNIH POSEGIH

- Morbiditeta pri ultraradikalni kirurgiji predstavlja pomemben dejavnik, posebej kadar so v kirurške postopke vključeni posegi na zgornjem abdomnu kot:
- Peritonektomija/resekcija diafrgame, resekcija jeter, splenektomija, distalna pancreatektomija, subtotalna colectomija, številne resekcije črevesja
- Aletti et al. je retrospektivno pregledal podatke treh centrov in poročal, da je bil delež 30-dnevne morbiditete in 3-mesečne mortalitete 18.4% (95% CI, 15.1 to 21.9) in 4.5% (95% CI, 3.3 to 6.9),
- Izračun tveganja za zaplete je bil od 4.5% do 54.3% kar je lahko pomembno vplivalo na kvaliteto življenja in stroške zdravljenja

## ULTRADIKALNA KIRURGIJA PROTI STANDARDNI KIRURGIJI- VPLIV NA IZHOD ZDRAVLJENJA

- Analiza spremenjenega pristopa: od standardne k radikalni ali ultraradikalni kirurgiji
- Chi et al. Primerjava primarne citoredukcije v dveh obdobjih; pred in po uvedbi ultraradikalne kirurgije: 168 bolnic s standardno kirurgijo in 210 bolnic z ultraradikalno kirurgijo
- Zvečanje deleža bolnic z minimalnim ostankom z 11 na 27%
- Izboljšanje preživetja (54 mesecev proti 43 mesecem,  $p=0.03$ ).
- Podobne ugotovitve je podal tudi Harter et al. iz Horst Schmidt Klinik



## ANALIZE KI SO V PRID ULTRARADIKALNI KIRURGIJI

- ▶ Chang et al. : 203 bolnice, od tega 139 s karcinomatozo; volumen ostanka in radikalnost posega sta bila neodvisna dejavnika za preživetje
- ▶ Luyckx et al: francoska multicentrična študija 527 bolnic; volumen ostanka in radikalnost posega sta bila neodvisna dejavnika za preživetje
- ▶ Wimberger et al. skupina (AGO-OVAR) ugotavlja podobno, obenem kot neodvisni dejavnik navaja tudi ustanovo (usposobljenost za ultraradikalno kirurško zdravljenje)

## NAPOVEDNIKI ZA USPEŠNO KOMPLETNO CITOREDUKCIJO

- Vsaka bolnica ni primerna za ultraradikalno kirurgijo
- Nekateri vrste razsoja niso citoreduktivne
- **V kolikor zadostna citoredukcija ne more biti dosežena, kirurški poseg, razen za paliacijo, ni smiseln.**
- Napovedniki za optimalnost citoredukcije
- CA125 and HE4
- Hematološki napovedniki lymphocyte-monocyte ratio (LMR)
- Predoperativna slikovna diagnostika *CT MR PET CT*
- Kombinacija predoperativne slikovne diagnostike s tumorskimi markerji
- Diagnostična laparoskopija



# ULTRARADIKALNA KIRURGIJA PRI RAKU JAJČNIKA; DA ALI NE?

- ▶ Ostanek tumorja je še vedno najpomembnejši dejavnik za preživetje
- ▶ Kirurgija mora zagotoviti popolno makroskopsko odstranitev tumorja ( $R=0$ ) ali najmanj  $R < 1$
- ▶ Obstajajo določene oblike razsoja (odraz agresivnosti tumorja?), pri katerih kirurgija ne more zagotoviti minimalnega ostanka
- ▶ **Selekcija** bolnic pri katerih lahko ultraradikalni poseg opraviči morbiditeto:
  - ▶ prek **napovednikov** za optimalnost citoredukcije
  - ▶ Z upoštevanjem **bolnične kondicije** in sposobnosti prenesti ultraradikalni poseg
  - ▶ Z ustrezno planiranim **multidisciplinarnim** kirurškim posegom



***POMEN GENETSKEGA TESTIRANJA PRI SUMU NA DRUŽINSKO  
OBREMENITEV ZA RAK JAJČNIKOV IN PREDSTAVITEV KLINIČNE  
POTI***

.. ..

*doc. dr. sc., B, Mateja Krajc, dr. med.*



# ČASOVNICA DELOVANJA GENETSKEGA SVETOVANJA IN TESTIRANJA NA OIL

- ▶ 1999 – prvič dostopno genetsko svetovanje in testiranje za dedni rak dojk/jajčnikov v Sloveniji, sodelovanje s svobodno univerzo v Bruslju (Vrije Universiteit Brussel)
- ▶ - Ustanovitev multidisciplinarnega tima, redni mesečni konziliji
- ▶ 2006 – sodelovanje z Royal Marsden NHS Foundation Trust in The Cyprus Institute of Neurology and Genetics
- ▶ 2008 – vsa testiranja se opravljamo na OIL, nov program ZZZS
- ▶ 2010 – organizacija ambulante za sledenje visoko ogroženih na OIL
- ▶ 2010 – dodana ambulanta za dedni maligni melanom
- ▶ 2011 – objavljene klinične poti



# ČASOVNICA DELOVANJA GENETSKEGA SVETOVANJA IN TESTIRANJA NA OIL

• ••

*2014 – uvedba testiranja z NGS*

*2014 – pričetek urgentnega testiranja zaradi načrtovnja zdravljenja (rak jajčnikov)*

*2016 – ERN GENTURIS - člani evropskega referenčnega mrežja za redke bolezni Genetic Tumour Risk Syndromes (ERN GENTURIS [www.genturis.eu](http://www.genturis.eu))*

*2018 – OIL postane učna ustanova za specializante klinične genetike*

*2018 – prevzem registra OIL dednega raka ščitnice*

*2018 - OIL postane nosilec državnega registra dednih rakov*





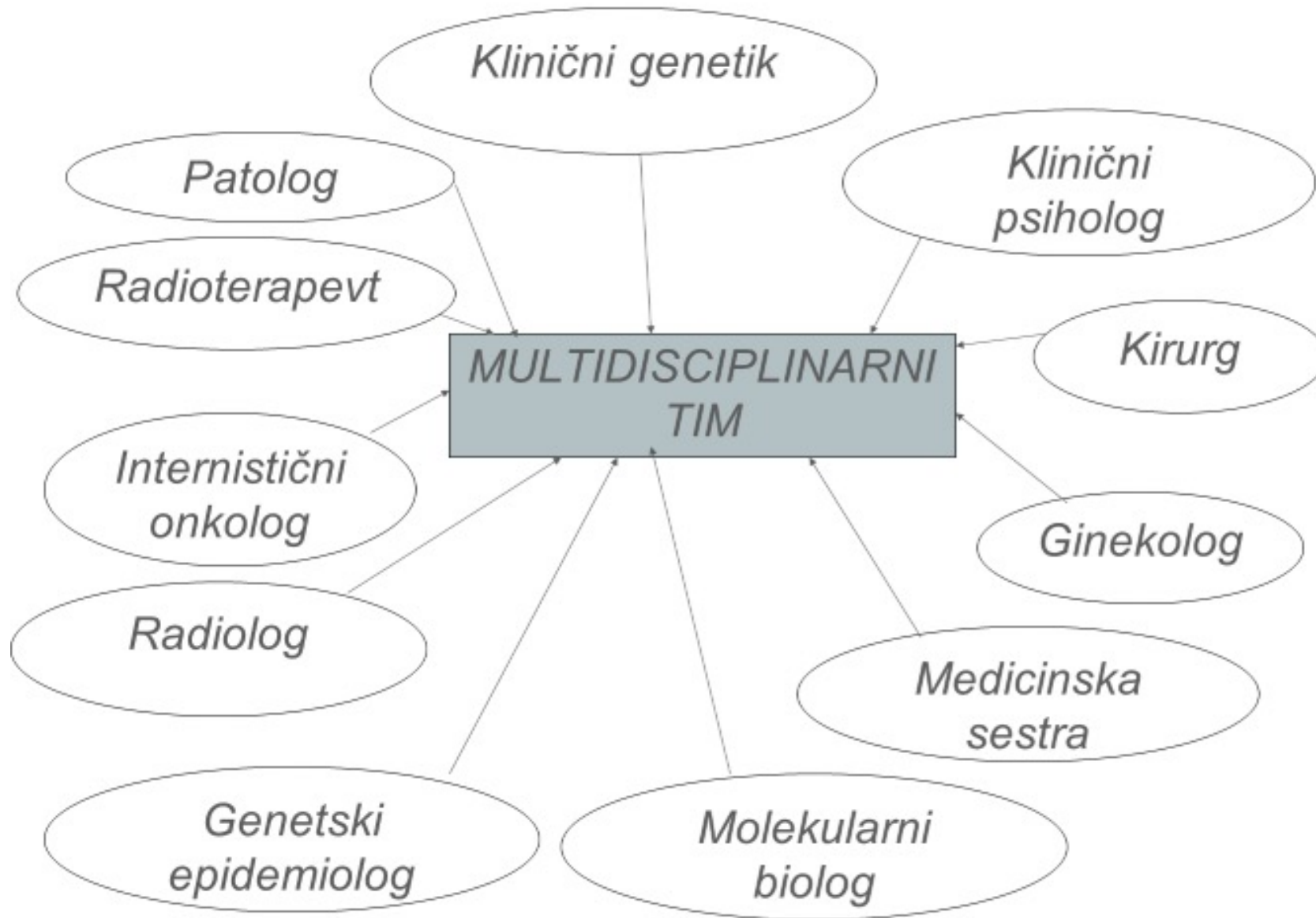
# ONKOLOŠKI INŠTITUT LJUBLJANA

## NAPOTITVE

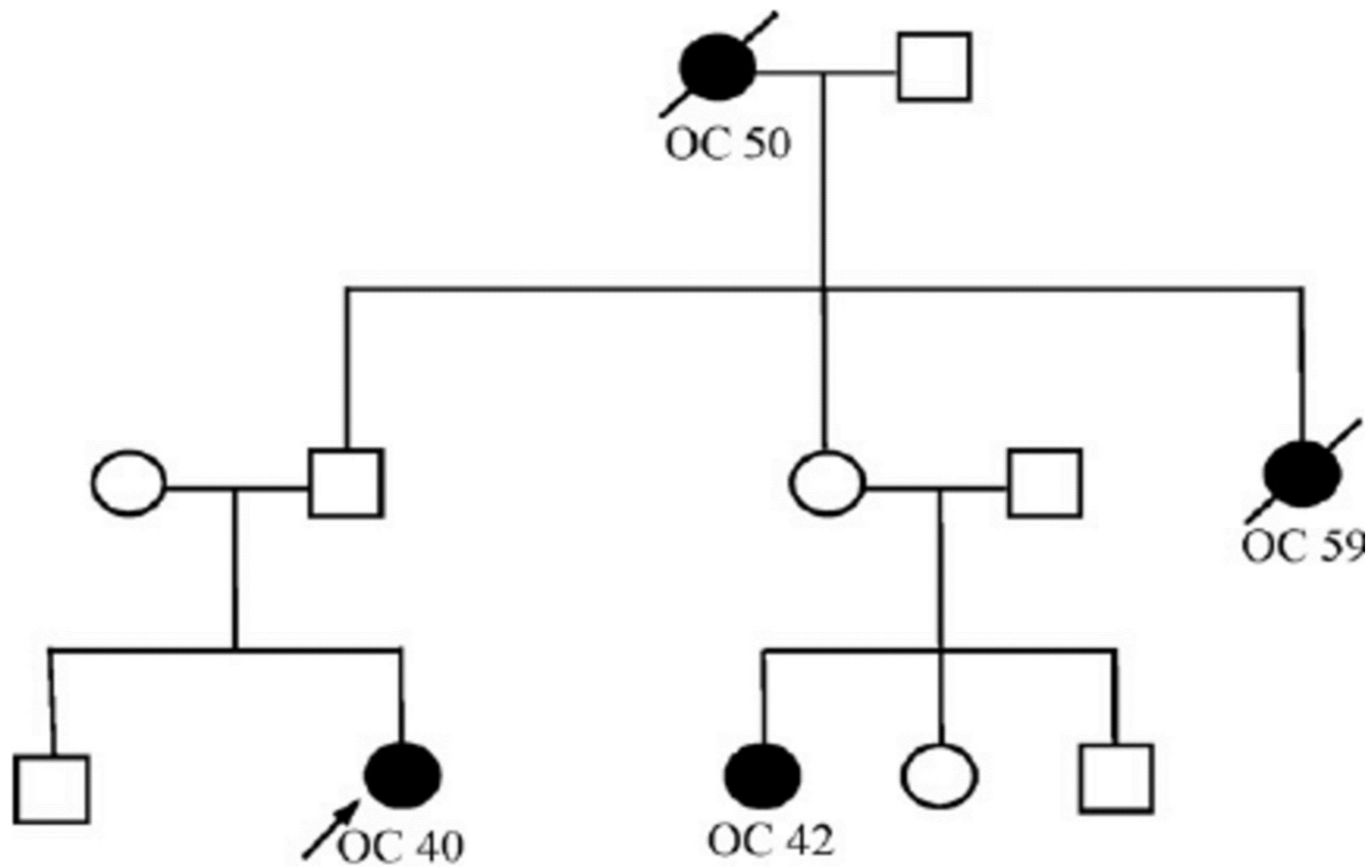
- **ONKOLOGI**
- **GINEKOLOGI**
- **DRUGI SPECIALISTI**
- **CBDji**

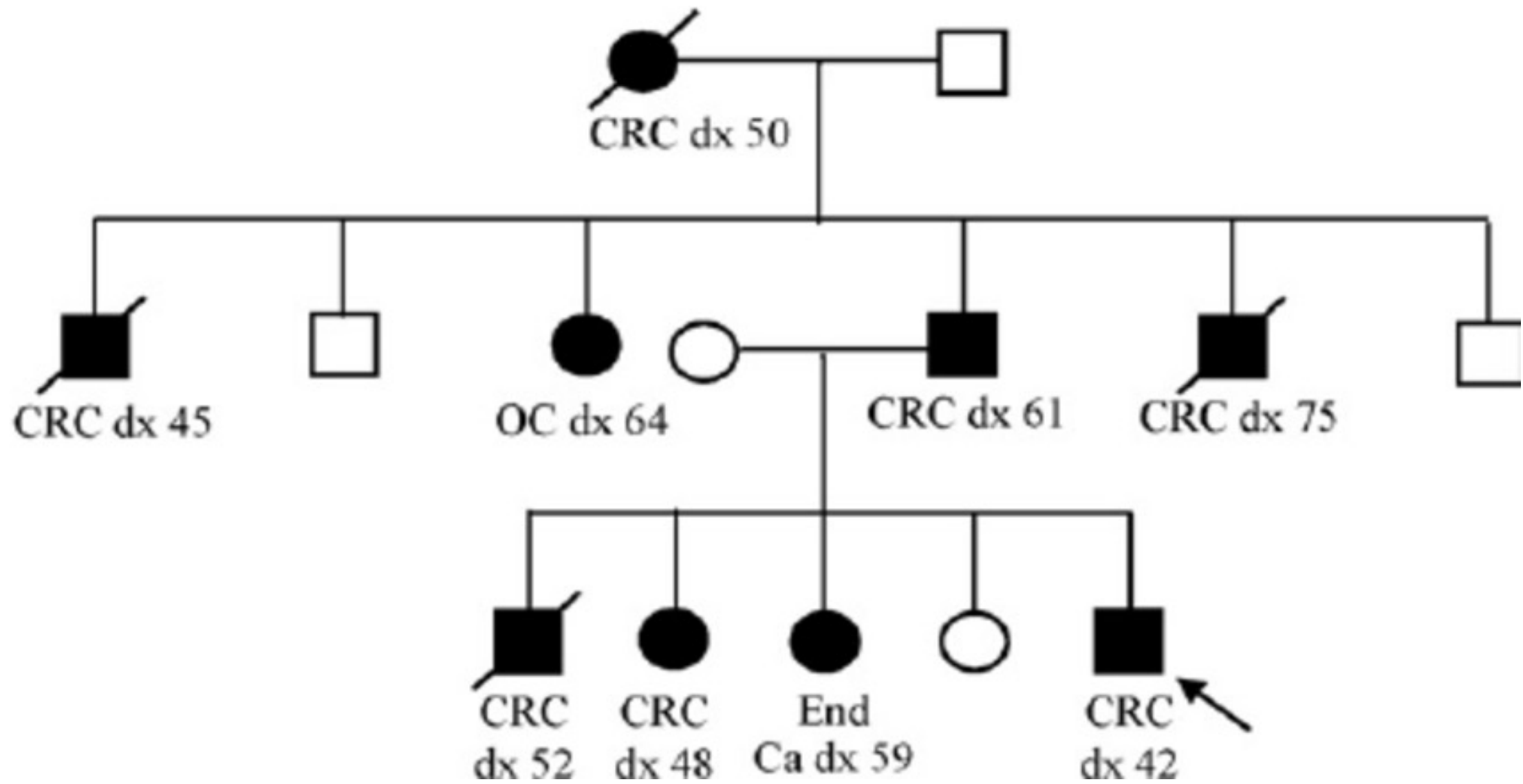
- **Svetovanje (pred in po testiranju)**
- **MULTIDISCIPLINARNA OBRAVNAVA**
- **TESTIRANJE**
- **SPREMLJANJE**
- **PREVENTIVNE OPERACIJE**
- **ZDRAVLJENJE GLEDE NA IZVID**

**CLINICAL PATHWAY** <http://www.onko->

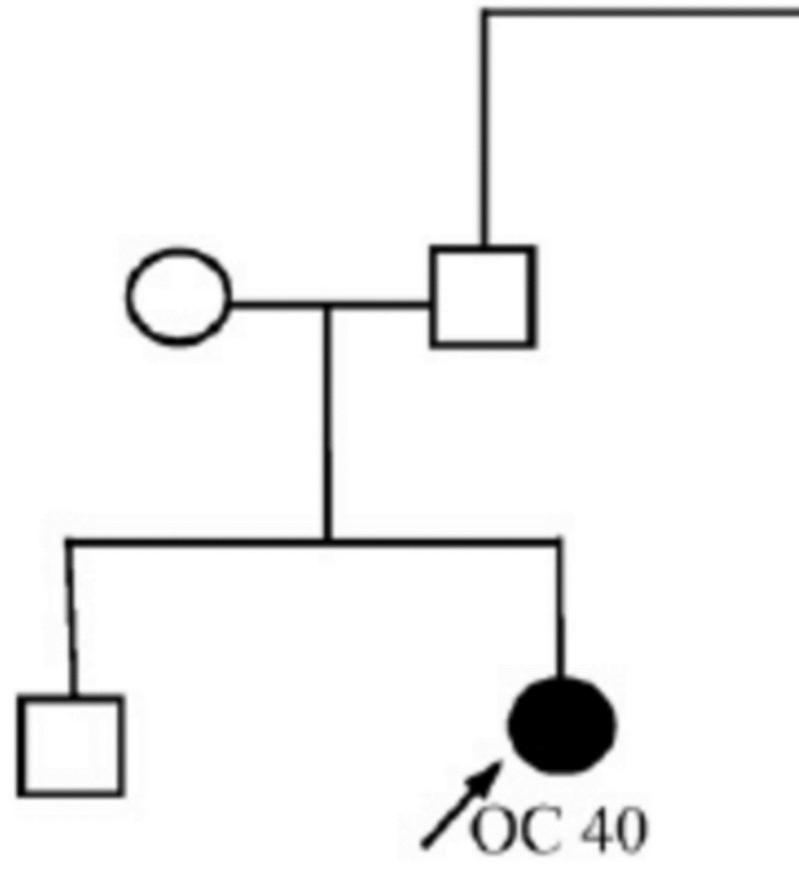






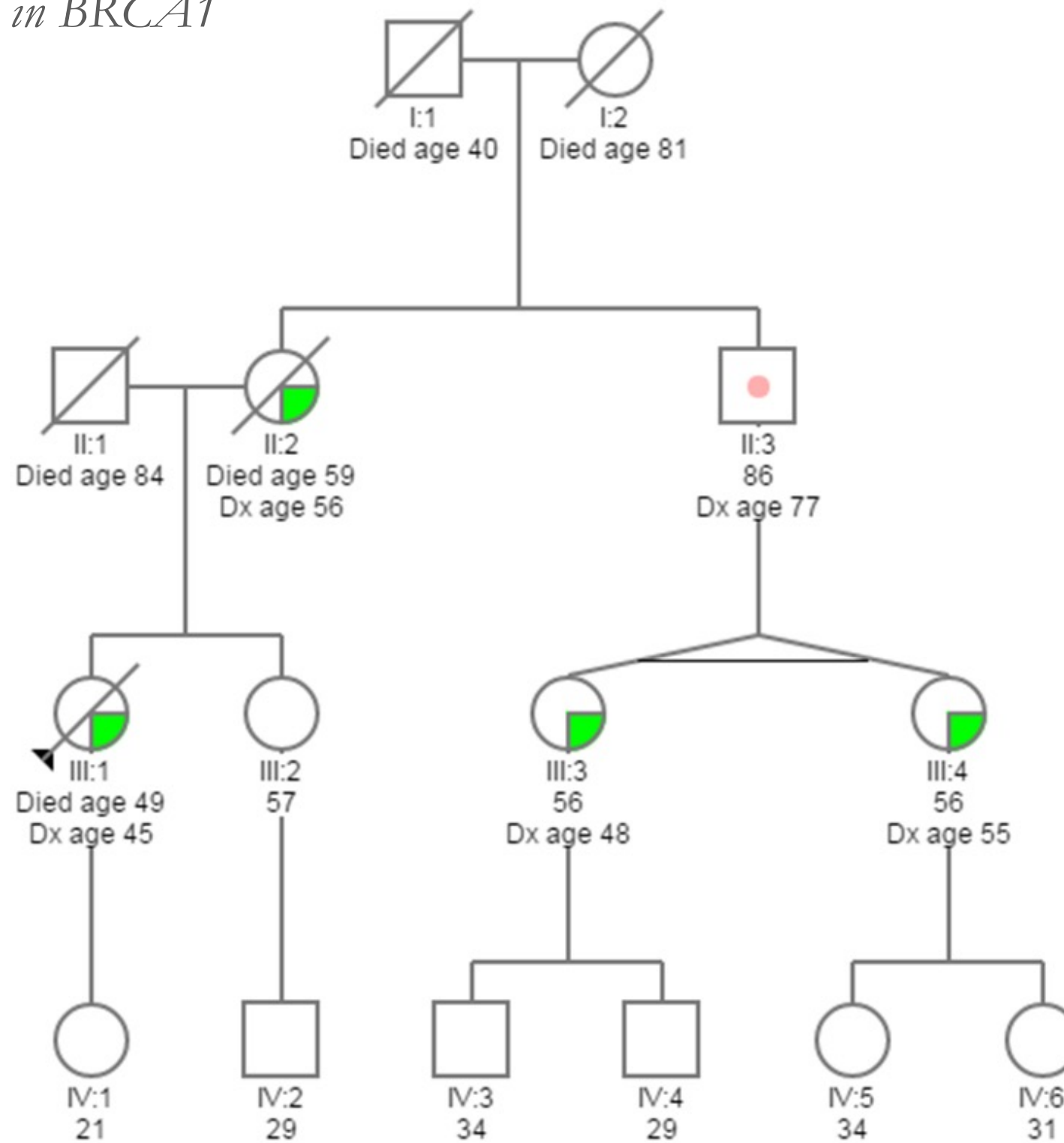






• •

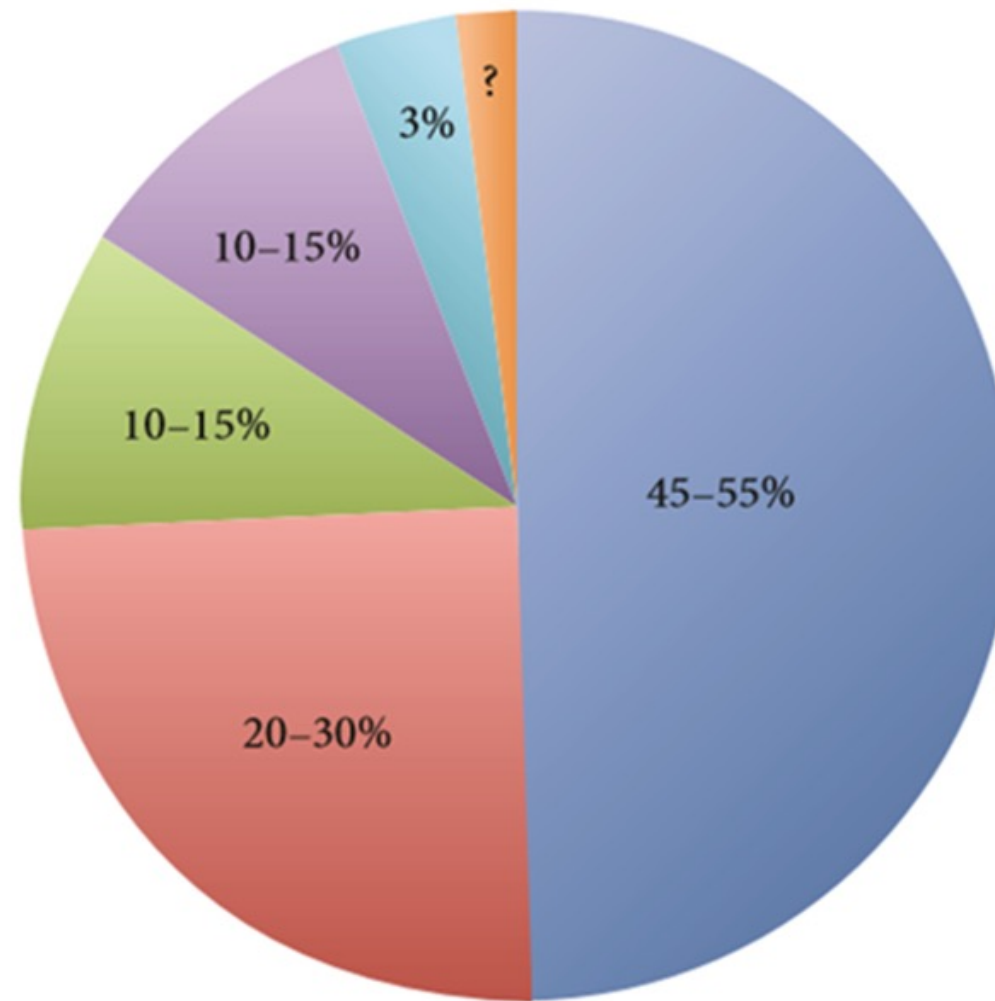
*exons 4-9 deletion in BRCA1*





## BOLNICA Z RAKOM JAJČNIKOV

- ▶ EPITELNI?
- ▶ SEROZNI VISOKEGA GRADUSA?
  
- ▶ NEGATIVNA DRUŽINSKA ANAMNEZA
- ▶ POZITIVNA DRUŽINSKA ANAMNEZA
  - HBOC?
  - LYNCH?
  - DRUGO?



- BRCA 1
- BRCA 2
- Genes involved in DSB repair
- MMR genes (Lynch SDR)
- TP53 (Li-Fraumeni SDR)
- Other genes



# GENI *BRCA* IN DEDNI RAK DOJK/JAJČNIKOV (HBOC)

... .

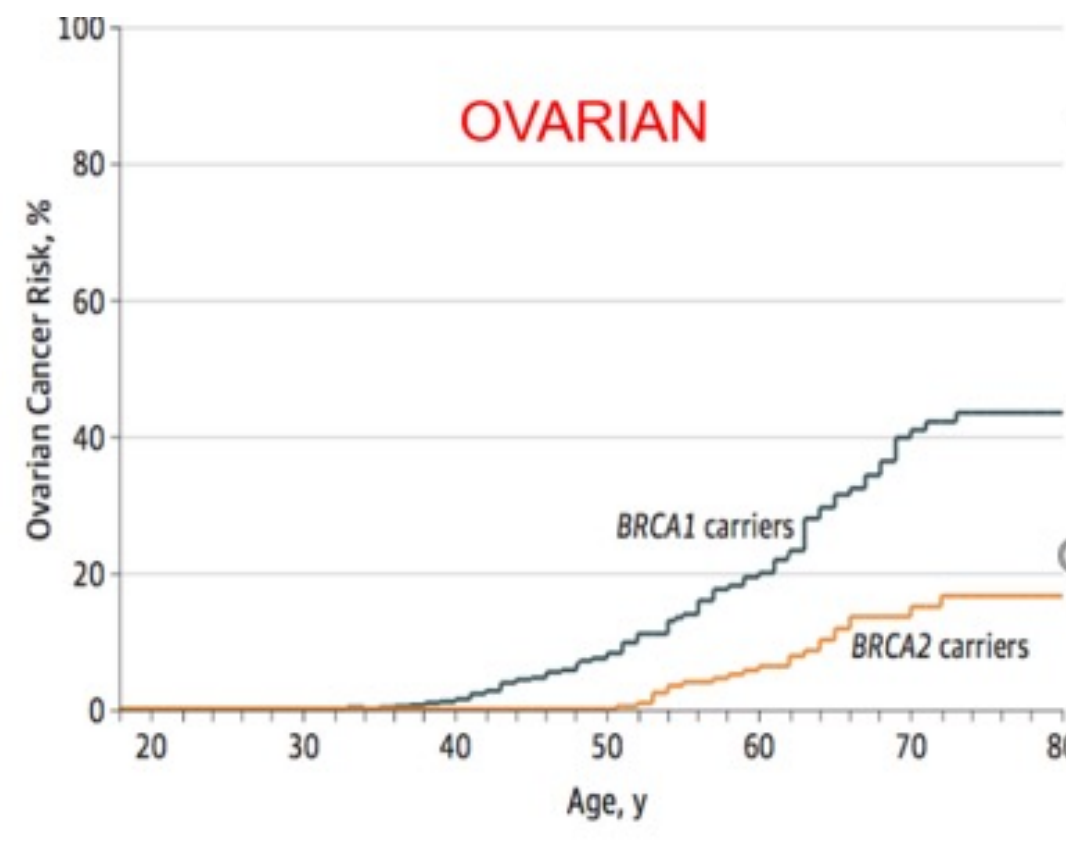
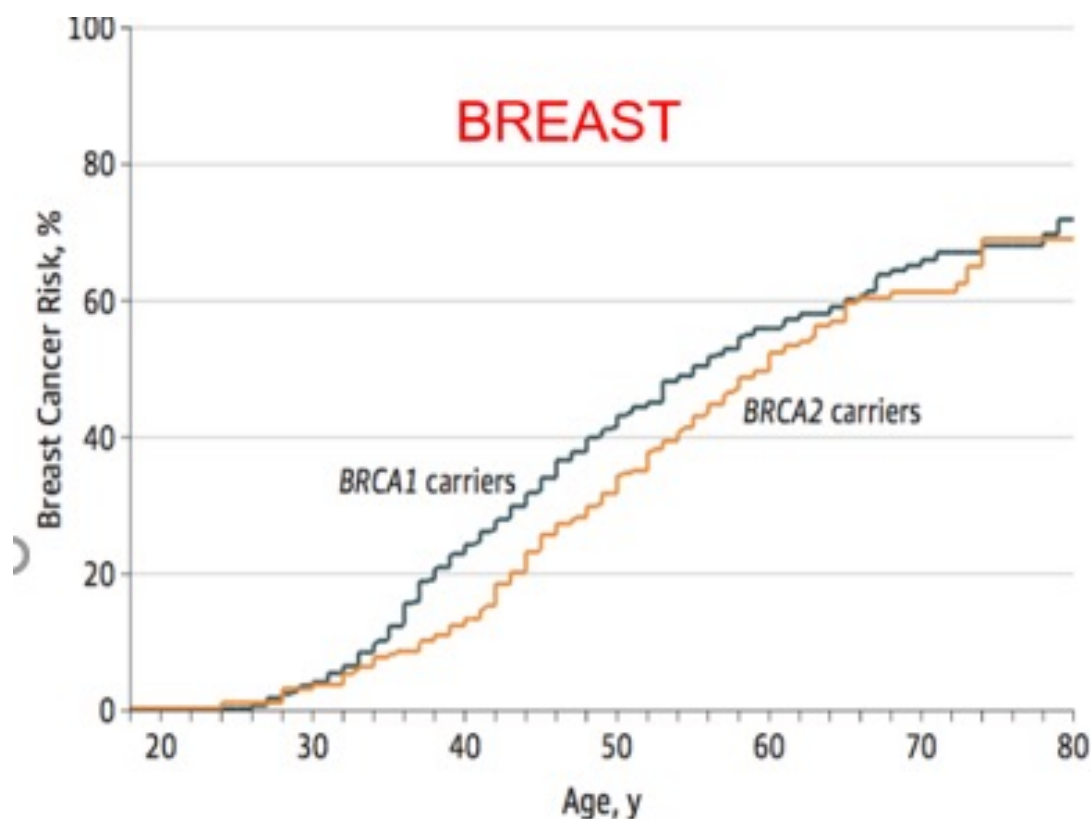
## *BRCA1*

- Leta 1990 s pozicijskim kloniranjem ugotovljeno, da leži na kromosomu 17 (Mary Claire King)
- Leta 1994 določena sekvenca gena
- 1/400 nosi okvaro v genu *BRCA1*
- **Visoka ogroženost z rakom dojk (72%) ter rakom jajčnikov (44%)**
- Za nosilke značilna visoka ogroženost za pojav trojno negativnega raka dojk

## *BRCA2*

- Sekvenca določena leta 1995
- **Visoka ogroženost z rakom dojk (69%), nekoliko nižja ogroženost z rakom jajčnikov (17%)**
- Moški nosilci bolj ogroženi z rakom dojk in rakom prostate
- 1/800 v populaciji nosi okvaro v genu *BRCA2*

# OGROŽENOST ZA RAKA



## *Prospective cohort:*

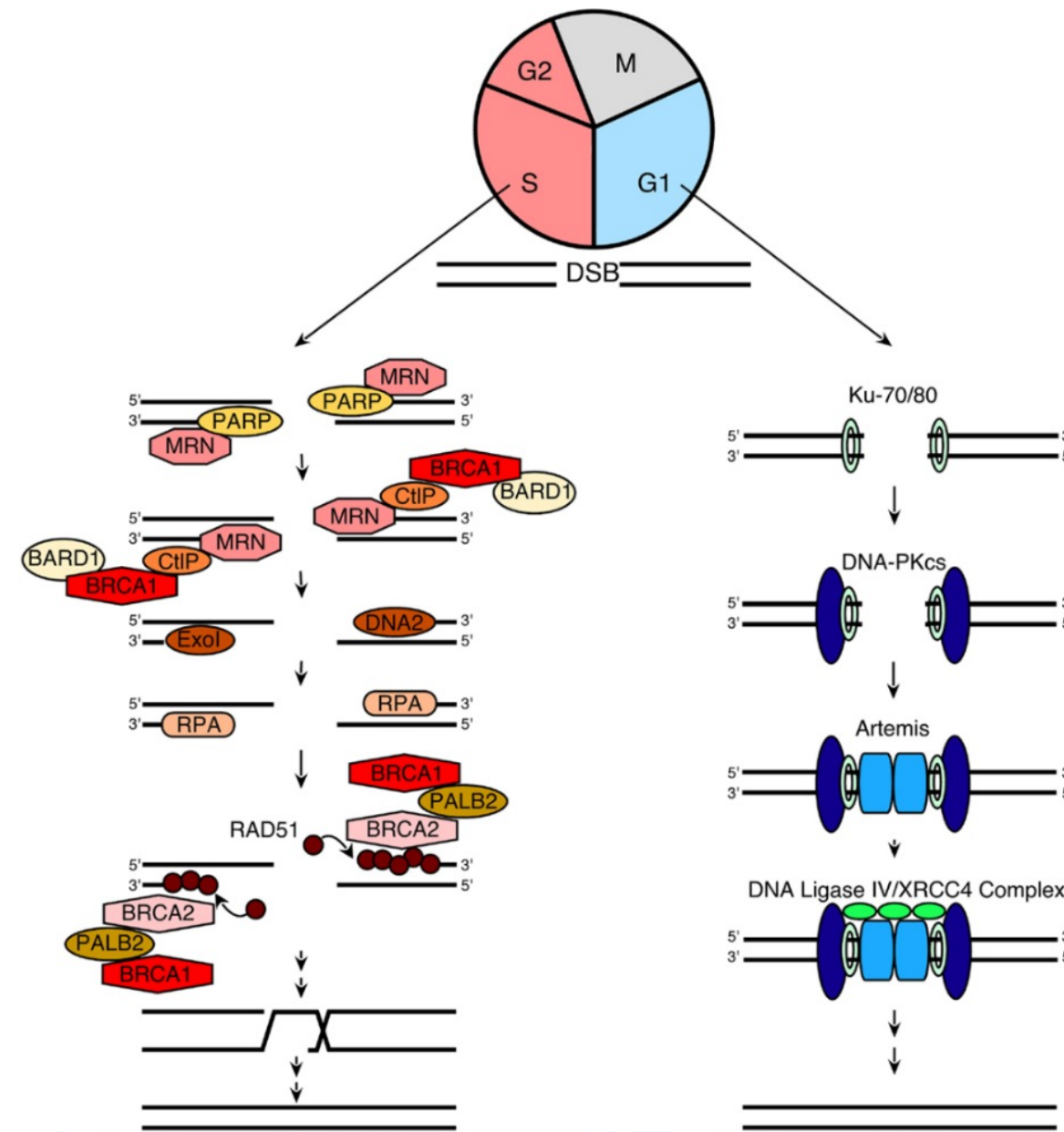
*6036 BRCA1 and 3820 BRCA2 females  
4810 with BC and/or OC  
5046 unaffected  
Recruited in 1997 – 2011*

*Kuchenbaecker, 2017*

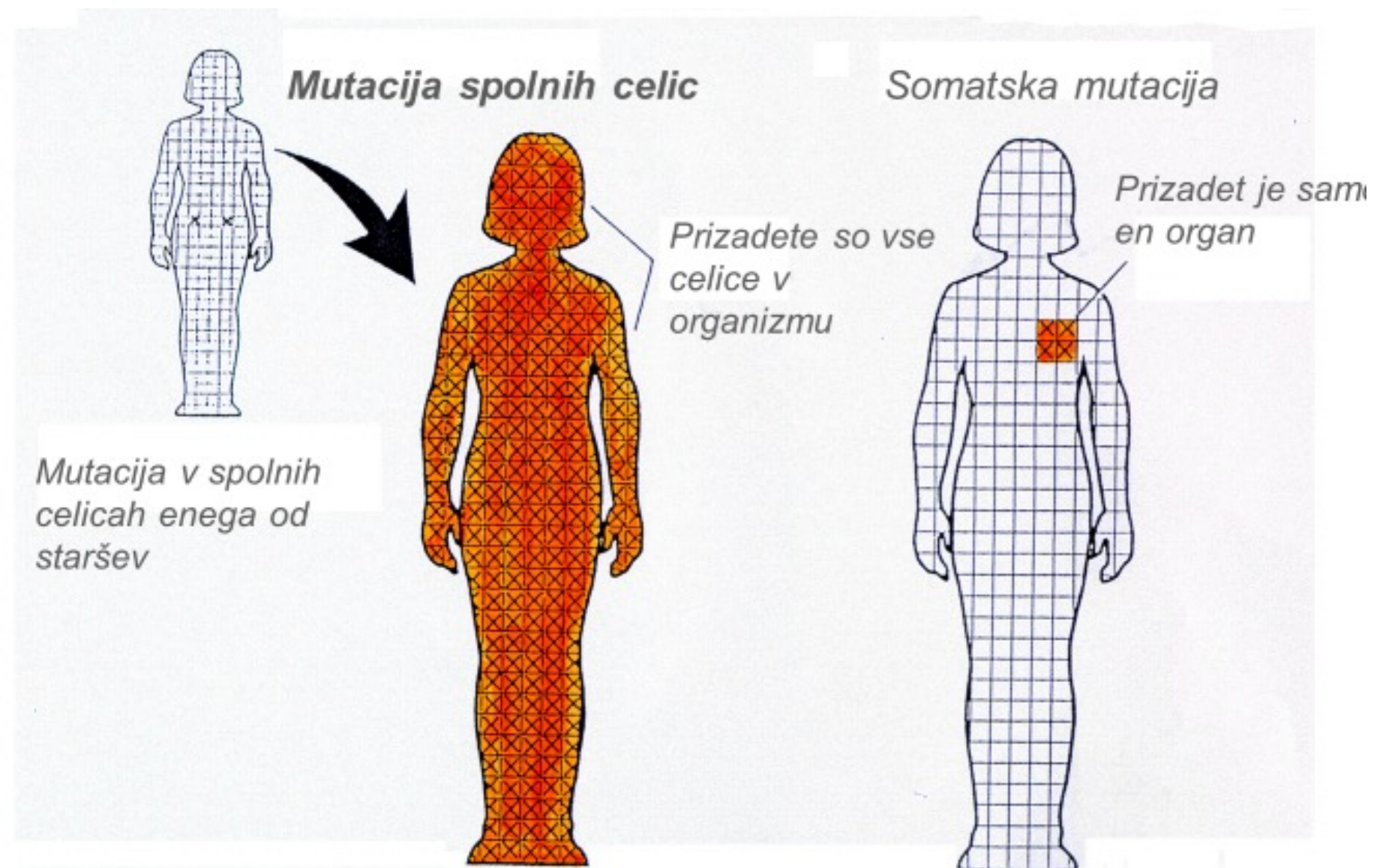


# HOMOLOGNA REKOMBINACIJA

okvare procesa homologne rekombinacije so podlaga za zdravljenje s **PARP inhibitorji!**



De Lorenzo SB. The elephant and the blind men: making sense of PARP inhibitors in homologous recombination deficient tumor cells. *Frontiers in Oncology*, 2013.



Vzrok dednih rakov so mutacije spolnih celic.

Vzrok sporadičnih rakov so somatske mutacije.



# SMERNICE ZA PRESEJANJE NOSILCEV



National Comprehensive  
Cancer Network®

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®)

## **Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic**

Version 2.2021 — November 20, 2020

[NCCN.org](https://www.nccn.org)

## INDIKACIJE ZA NAPOTITEV ZA DEDNE SINDROME, POVEZANE Z RAKOM DOJK, JAJČNIKOV, PANKREASA IN PROSTATE: POVZETO PO NCCN, 2021

- ▶ v družini že ugotovljena mutacija (oz. verjetno patogena/patogena različica)
- ▶ negativen izvid opravljenega genetskega testiranja na Onkološkem inštitutu pred letom 2014 za posameznike, ki izpolnjujejo spodaj navedene kriterije
- ▶
- ▶ bolnica z rakom dojke, ki:
- ▶ potrebuje izvid genetskega testiranja za načrtovanje sistemskega zdravljenja raka
- ▶ ima ob diagnozi  $\leq 45$  let
- ▶ ima trojno negativni rak dojke
- ▶ ima  $\geq 2$  primarna raka dojke
- ▶ ima pozitivno družinsko anamnezo raka dojke, jajčnikov, pankreasa in/ali prostate
- ▶ ima histološko lobularni rak in je hkrati prisotna pozitivna družinska anamneza za difuzni rak želodca in/ali lobularni rak dojke
- ▶ ima osebno in/ali družinsko anamnezo mehkotkivnega sarkoma, osteosarkoma, primarnega tumorja CZS in/ali adrenokortikalnega karcinoma, pred 46. letom starosti
- ▶ ima klinične znake neurofibromatoze tipa 1 (kožne neurofibrome, kožne madeže barve bele kave, Lischeve nodule, optični gliom, pleksiformni neurofibrom...)
- ▶ ima osebno anamnezo raka maternice in raka ščitnice in/ali makrocefalijo ( $\geq 58$  cm) in/ali multiple GI hamartome in/ali prisotne dermatološke posebnosti (trihilemomi, palmoplantarna keratoza, papilomatoza oralne sluznice)



## INDIKACIJE ZA NAPOTITEV ZA DEDNE SINDROME, POVEZANE Z RAKOM DOJK, JAJČNIKOV, PANKREASA IN PROSTATE: POVZETO PO NCCN, 2021

- ▶ bolnik z rakom dojke
- ▶ bolnica z rakom jajčnikov ali jajcevodov (epitelijske, ne-mucinozne histologije) ali primarnim peritonealnim seroznim karcinomom (ne glede na stadij)
- ▶ bolnik/bolnica z eksokrinim rakom pankreasa (ne glede na stadij)
- ▶ bolnik z rakom prostate:
  - ▶ če potrebuje izvid genetskega testiranja za načrtovanje sistemskega zdravljenja raka
  - ▶ z metastatskim ali lokalno napredovalim ali zgodnjim rakom z visokim tveganjem za ponovitev
  - ▶ s histološko kribriformnim karcinomom ali intraduktalnim karcinomom
  - ▶ s pozitivno družinsko anamnezo raka dojke ( $\leq 50$  let), jajčnikov, pankreasa ali prostate,
  - ▶ s pozitivno družinsko anamnezo raka prostate v prvem kolenu (pri očetu ali bratu) ali pri večih sorodnikih po isti krvni veji, kjer se je rak pojavil pred 60. letom starosti ali pa je šlo za metastatsko obliko;
  - ▶ s pozitivno družinsko anamnezo naslednjih rakov pri  $\geq 3$  sorodnikih po isti krvni veji: rak debelega črevesja, maternice, jajčnika, želodca, tankega črevesja, ledvic, urotelnega trakta, trebušne slinavke, žolčevodov, melanoma.
  - ▶ - pri bolniku/bolnici z rakom, kjer je iz tumorja ugotovljena genetska okvara, ki bi lahko bila zarodne etiologije
  - ▶ - zdrav posameznik s pozitivno družinsko anamnezo raka dojke, jajčnikov, pankreasa in/ali prostate pri enem ali več sorodnikih, ki izpolnjujejo zgoraj naštetje kriterije (v kolikor je to možno, se genetsko testiranje najprej opravi pri že obolelem sorodniku).



BRCA PATHOGENIC/LIKELY PATHOGENIC  
 VARIANT-POSITIVE MANAGEMENT
**WOMEN**

- Breast awareness<sup>a</sup> starting at age 18 years.
- Clinical breast exam, every 6–12 months,<sup>b</sup> starting at age 25 years.
- Breast screening<sup>c,d</sup>
  - ▶ Age 25–29 years, annual breast MRI<sup>e</sup> screening with contrast<sup>f</sup> (or mammogram with consideration of tomosynthesis, only if MRI is unavailable) or individualized based on family history if a breast cancer diagnosis before age 30 is present.
  - ▶ Age 30–75 years, annual mammogram with consideration of tomosynthesis and breast MRI<sup>e</sup> screening with contrast.
  - ▶ Age >75 years, management should be considered on an individual basis.
  - ▶ For women with a *BRCA* pathogenic/likely pathogenic variant who are treated for breast cancer and have not had a bilateral mastectomy, screening with annual mammogram with consideration of tomosynthesis and breast MRI should continue as described above.
- Discuss option of risk-reducing mastectomy
  - ▶ Counseling should include a discussion regarding degree of protection, reconstruction options, and risks. In addition, the family history and residual breast cancer risk with age and life expectancy should be considered during counseling.
- Recommend risk-reducing salpingo-oophorectomy (RRSO),<sup>g</sup> typically between 35 and 40 years, and upon completion of child bearing. Because ovarian cancer onset in patients with *BRCA2* pathogenic/likely pathogenic variants is an average of 8–10 years later than in patients with *BRCA1* pathogenic/likely pathogenic variants, it is reasonable to delay RRSO for management of ovarian cancer risk until age 40–45 years in patients with *BRCA2* pathogenic/likely pathogenic variants unless age at diagnosis in the family warrants earlier age for consideration of prophylactic surgery. See Risk-Reducing Salpingo-Oophorectomy (RRSO) Protocol in [NCCN Guidelines for Ovarian Cancer - Principles of Surgery](#).
  - ▶ Counseling includes a discussion of reproductive desires, extent of cancer risk, degree of protection for breast and ovarian cancer, management of menopausal symptoms, hormone replacement therapy, and related medical issues.
  - ▶ Salpingectomy alone is not the standard of care for risk reduction, although clinical trials of interval salpingectomy and delayed oophorectomy are ongoing. The concern for risk-reducing salpingectomy alone is that women are still at risk for developing ovarian cancer. In addition, in premenopausal women, oophorectomy likely reduces the risk of developing breast cancer but the magnitude is uncertain and may be gene-specific.
- Limited data suggest that there may be a slightly increased risk of serous uterine cancer among women with a *BRCA1* pathogenic/likely pathogenic variant. The clinical significance of these findings is unclear. Further evaluation of the risk of serous uterine cancer in the *BRCA* population needs to be undertaken. The provider and patient should discuss the risks and benefits of concurrent hysterectomy at the time of RRSO for women with a *BRCA1* pathogenic/likely pathogenic variant prior to surgery. Women who undergo hysterectomy at the time of RRSO are candidates for estrogen alone hormone replacement therapy, which is associated with a decreased risk of breast cancer compared to combined estrogen and progesterone, which is required when the uterus is left in situ (Chlebowski R, et al. *JAMA Oncol* 2015;1:296-305).
- Address psychosocial and quality-of-life aspects of undergoing risk-reducing mastectomy and/or salpingo-oophorectomy.
- For those patients who have not elected RRSO, transvaginal ultrasound combined with serum CA-125 for ovarian cancer screening, although of uncertain benefit, may be considered at the clinician's discretion starting at age 30–35 y.
- Consider risk reduction agents as options for breast and ovarian cancer, including discussion of risks and benefits ([See Discussion](#) for details). ([See NCCN Guidelines for Breast Cancer Risk Reduction](#)).

## BRCA PATHOGENIC/LIKELY PATHOGENIC VARIANT-POSITIVE MANAGEMENT

**MEN**

- Breast self-exam training and education starting at age 35 years
- Clinical breast exam, every 12 months, starting at age 35 years
- Consider annual mammogram screening in men with gynecomastia starting at age 50 or 10 years before the earliest known male breast cancer in the family (whichever comes first)<sup>h</sup>
- Starting at age 40 years: ([See Guidelines for Prostate Cancer Early Detection](#))
  - ▶ Recommend prostate cancer screening for *BRCA2* carriers
  - ▶ Consider prostate cancer screening for *BRCA1* carriers

**MEN AND WOMEN**

- Consider investigational imaging and screening studies, when available (eg, novel imaging technologies, more frequent screening intervals) in the context of a clinical trial.
- Education regarding signs and symptoms of cancer(s), especially those associated with *BRCA* gene pathogenic/likely pathogenic variants.
- No specific screening guidelines exist for melanoma, but general melanoma risk management is appropriate, such as annual full-body skin examination and minimizing UV exposure.
- For pancreatic cancer screening recommendations, [see PANC-A](#).

**RISK TO RELATIVES**

- Advise about possible inherited cancer risk to relatives, options for risk assessment, and management.
- Recommend genetic counseling and consideration of genetic testing for at-risk relatives.

**REPRODUCTIVE OPTIONS**

- For individuals of reproductive age, advise about options for prenatal diagnosis and assisted reproduction including pre-implantation genetic diagnosis. Discussion should include known risks, limitations, and benefits of these technologies. [See Discussion](#) for details.





**CANCER RISK MANAGEMENT BASED ON GENETIC TEST RESULTS<sup>a,1,2</sup>**

The inclusion of a gene in this table below does not imply the endorsement either for or against multi-gene testing for moderate-penetrance genes.

<u>Gene</u>	<u>Breast Cancer Risk and Management</u>	<u>Ovarian Cancer Risk and Management</u>	<u>Pancreatic Cancer Risk and Management<sup>8-17</sup> and Other Cancer Risks</u>
<i>PALB2</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Evidence for increased risk:</b> Strong</li> <li>• <b>Absolute risk:</b> 41-60%<sup>17,18,44</sup></li> <li>• <b>Management:</b><sup>b</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Screening: Annual mammogram with consideration of tomosynthesis and breast MRI with contrast at 30 y<sup>c,d</sup></li> <li>▶ Risk reduction: Discuss option of RRM</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Evidence for increased risk:</b> Strong</li> <li>• <b>Absolute risk:</b> 3-5%<sup>5-7,17</sup></li> <li>• <b>Management:</b><sup>e</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Risk reduction: Evidence insufficient; manage based on family history</li> </ul> </li> </ul>	<p><b>Pancreatic cancer</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Evidence for increased risk:</b> Limited</li> <li>• <b>Absolute risk:</b> 5-10%</li> <li>• <b>Management:</b> Screening mutation carriers with a family history of pancreatic cancer, <a href="#">see PANC-A</a></li> </ul> <p><b>Other cancers</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unknown or insufficient evidence</li> </ul>
Comments: Counsel for risk of autosomal recessive condition in offspring.			
<i>PTEN</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Evidence for increased risk:</b> Strong</li> <li>• <b>Absolute risk:</b> 40-60% (historical cohort data), &gt;60% (projected estimates)<sup>45-48</sup></li> <li>• <b>Management:</b><sup>b</sup> <a href="#">See Cowden Syndrome Management</a></li> </ul>	<b>Evidence for increased risk:</b> None	<p><b>Thyroid, colon, endometrial cancers</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <a href="#">See Cowden Syndrome Management</a></li> </ul>
<i>RAD51C</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Evidence for increased risk:</b> Limited; potential increase in female breast cancer (including triple negative)</li> <li>• <b>Absolute risk:</b> 15-40%<sup>18,19,49,50</sup></li> <li>• <b>Management:</b> Insufficient data; managed based on family history</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Evidence for increased risk:</b> Strong</li> <li>• <b>Absolute risk:</b> &gt;10%<sup>5-7,51</sup></li> <li>• <b>Management:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Risk reduction: Consider RRSO at 45-50 y</li> </ul> </li> </ul>	<p><b>Other cancers</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unknown or insufficient evidence</li> </ul>
Comments: Counsel for risk of autosomal recessive condition in offspring. Based on estimates from available studies, the lifetime risk of ovarian cancer in carriers of pathogenic/likely pathogenic variants in <i>RAD51C</i> appears to be sufficient to justify consideration of RRSO. The current evidence is insufficient to make a firm recommendation as to the optimal age for this procedure. Based on the current, limited evidence base, a discussion about surgery should be held around age 45-50 y or earlier based on a specific family history of an earlier onset ovarian cancer.			
<i>RAD51D</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Evidence for increased risk:</b> Limited; potential increase in female breast cancer (including triple negative)</li> <li>• <b>Absolute risk:</b> 15-40%<sup>18,19,49,50</sup></li> <li>• <b>Management:</b> Insufficient data; managed based on family history</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Evidence for increased risk:</b> Strong</li> <li>• <b>Absolute risk:</b> &gt;10%<sup>5-7,51</sup></li> <li>• <b>Management:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Risk reduction: Consider RRSO at 45-50 y</li> </ul> </li> </ul>	<p><b>Other cancers</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unknown or insufficient evidence</li> </ul>
Comments: Based on estimates from available studies, the lifetime risk of ovarian cancer in carriers of pathogenic/likely pathogenic variants in <i>RAD51D</i> appears to be sufficient to justify consideration of RRSO. The current evidence is insufficient to make a firm recommendation as to the optimal age for this procedure. Based on the current, limited evidence base, a discussion about surgery should be held around age 45-50 y or earlier based on a specific family history of an earlier onset ovarian cancer.			



Gene	Breast Cancer Risk and Management	Ovarian Cancer Risk and Management	Pancreatic Cancer Risk and Management <sup>8-17</sup> and Other Cancer Risks
<p><i>MSH2, MLH1, MSH6, PMS2, EPCAM</i><sup>f</sup></p>	<p><b>MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 and EPCAM</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Evidence for increased risk:</b> Limited</li> <li>• <b>Absolute risk:</b> &lt;15%<sup>34-35</sup></li> <li>• <b>Management:</b> Insufficient data; managed based on family history</li> </ul>	<p><b>MLH1, MSH2, MSH6</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Evidence for increased risk:</b> Strong</li> <li>• <b>Absolute risk:</b> &gt;10%<sup>36-37</sup></li> </ul> <p><b>PMS2</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Evidence for increased risk:</b> Limited</li> <li>• <b>Absolute risk:</b> &lt;3%<sup>38-40</sup></li> </ul> <p><b>EPCAM</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Evidence for increased risk:</b> Limited</li> <li>• <b>Absolute risk:</b> &lt;10%</li> </ul> <p>• <b>Management for all genes:</b> <a href="#">See NCCN Guidelines for Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal</a></p>	<p><b>Pancreatic cancer</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Evidence for increased risk:</b> Strong</li> <li>• <b>Absolute risk:</b> &lt;5-10% (excluding PMS2)</li> <li>• <b>Management:</b> Screening mutation carriers with a family history of pancreatic cancer (insufficient evidence for PMS2), <a href="#">see PANC-A</a>.</li> </ul> <p><b>Colon, Uterine, Others</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <a href="#">See NCCN Guidelines for Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal</a></li> </ul>
<p>Comment: Counsel for risk of autosomal recessive condition in offspring.</p>			
<p><i>NBN</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Evidence for increased risk:</b> Current data suggest that breast cancer risks are not increased for pathogenic/likely pathogenic variants other than 657del5, for which there is mixed evidence for increased risk.<sup>b,41</sup></li> <li>• <b>Absolute risk:</b> Insufficient data to define</li> <li>• <b>Management:</b> Insufficient data; managed based on family history</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Evidence for increased risk:</b> Limited<sup>5-7</sup></li> <li>• <b>Absolute risk:</b> Insufficient data to define</li> <li>• <b>Management:</b> Manage based on family history</li> </ul>	<p><b>Other cancers</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unknown or insufficient evidence</li> </ul>
<p>Comments: Counsel for risk of autosomal recessive condition in children.</p>			
<p><i>BRIP1</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Evidence for increased risk:</b> Limited; potential increase in female breast cancer (including triple negative)<sup>19</sup></li> <li>• <b>Absolute risk:</b> Insufficient data to define</li> <li>• <b>Management:</b> Insufficient data; managed based on family history</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Evidence for increased risk:</b> Strong</li> <li>• <b>Absolute risk:</b> &gt;10%<sup>5-7</sup></li> <li>• <b>Management:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Risk reduction: Consider RRSO at 45–50 y</li> </ul> </li> </ul>	<p><b>Other cancers</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unknown or insufficient evidence</li> </ul>
<p>Comments: Counsel for risk of autosomal recessive condition in offspring. Based on estimates from available studies, the lifetime risk of ovarian cancer in carriers of pathogenic/likely pathogenic variants in <i>BRIP1</i> appears to be sufficient to justify consideration of risk-reducing salpingo-oophorectomy. The current evidence is insufficient to make a firm recommendation as to the optimal age for this procedure. Based on the current, limited evidence base, a discussion about surgery should be held around age 45–50 y or earlier based on a specific family history of an earlier onset of ovarian cancer.</p>			

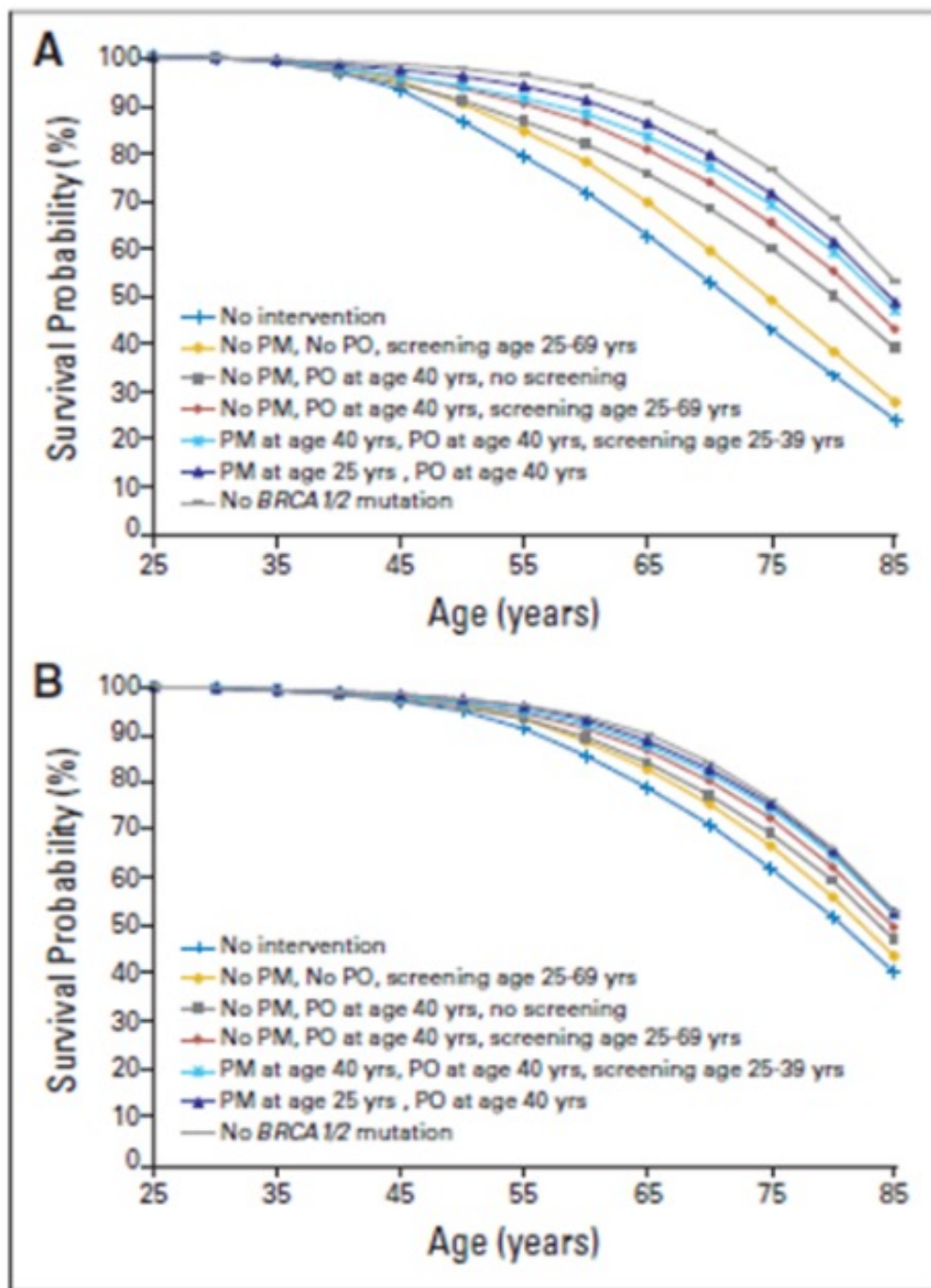


## **Genetska obravnava ob diagnozi omogoča identifikacijo nosilk mutacij in ukrepanje glede na tip mutacij pri bolnicah in njihovih svojcih.**

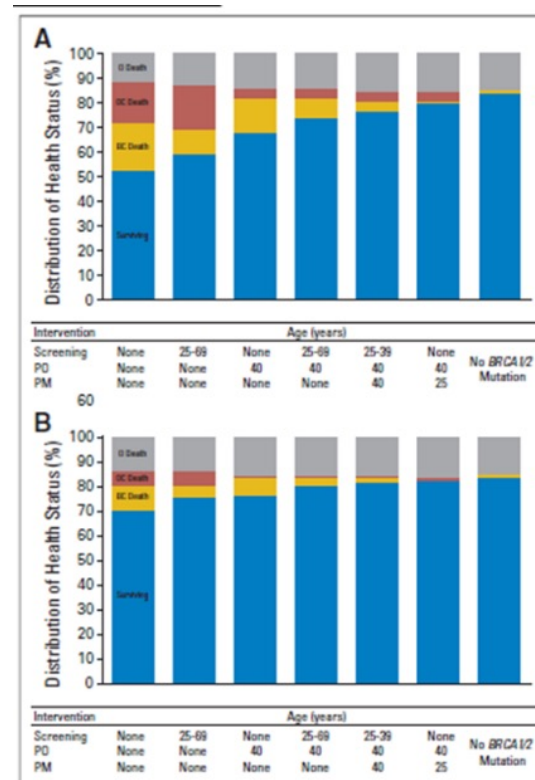
### **Nekateri drugi redki dedni sindromi**

- **sindrom Peutz-Jeghers** (hereditarna intestinalna polipoza):
  - nosilke mutacij *STK11* gena,
  - ogroženost za raka jajčnikov 18-21 %,
  - povezan z večjo pojavnostjo redkega, a benignega tumorja jajčnikov–SCTAT (Sex Cord Tumors with Annular Tubules).
- **Li-Fraumeni sindrom:**
  - nosilke mutacij *TP53* gena,
  - večja ogroženost za raka jajčnikov.
- **Nosilke mutacij na drugih genih: *RAD51D*, *RAD51C*, *BRIP1*, ...**

# UČINEK PREPREČEVANJA IN ZGODNJEGA ODKRIVANJA RAKA PRI NOSILKAH OKVAR V GENIH *BRCA*



**Fig 1.** Survival probability after different risk-reducing strategies, including no intervention, screening with mammography plus magnetic resonance imaging (screening), prophylactic mastectomy (PM), and prophylactic oophorectomy (PO) performed at various ages in 25-year-old women with mutations in (A) *BRCA1* and (B) *BRCA2*, compared with women without *BRCA 1/2* mutations.



**Fig 2.** Distribution of health status, comprising survival probability (Surviving) and probability of death by cause, including breast cancer death (BCD), ovarian cancer death (OCD), and other-cause death (OD), by age 70 years. Interventions include screening with mammography and magnetic resonance imaging (screening), prophylactic mastectomy (PM), and prophylactic oophorectomy (PO) in 25-year-old women with mutations in (A) *BRCA1* and (B) *BRCA2*.

## Survival Analysis of Cancer Risk Reduction Strategies for *BRCA1/2* Mutation Carriers

Allison W. Kurian, Bronislava M. Sigal, and Sylvia K. Plevritis



## REZULTATI GENETSKEGA TESTIRANJA PRI SLOVENSКИH BOLNICAH Z RAKOM JAJČNIKOV

Visok odstotek nosilk patogenih različic v genih *BRCA1/BRCA2* med 258 slovenskimi bolnicami z rakom jajčnikov (slabo diferenciran serozni) – 36%

165 bolnic s pozitivno družinsko anamnezo – 44,8% nosilk okvar v genih *BRCA1/BRCA2*

93 bolnic z negativno družinsko anamnezo – 18,3% nosilk okvar v genih *BRCA1/BRCA2*

*Krajc M. Dedni rak jajčnikov in onkološko genetsko svetovanje in testiranje na Onkološkem inštitutu Ljubljana. Izbrane teme iz ginekološke onkologije in državni program obvladovanja raka: ginekološka onkologija : zbornik. 2017*

# KLINIČNA POT TESTIRANJA NA ZARODNE MUTACIJE – VEČSTOPENJSKI PROCES

1. Identifikacija posameznika z večjo ogroženostjo, preverba diagnoz v Registru raka



2. **Genetsko svetovanje pred testiranjem**

3. **Podpis soglasja**

4. **testiranje**

5. **Svetovanje ob posredovanju rezultata**

6. sledenje, klinični psiholog



# INDIKACIJE ZA NAPOTITEV NA GENETSKI POSVET



ONKOLOŠKI INŠTITUT  
INSTITUTE OF ONCOLOGY  
LJUBLJANA

Iščite po strani

Najdi

ONKOLOŠKI INŠTITUT

DEJAVNOSTI

ZA JAVNOST IN BOLNIKE

> Domov > Dejavnosti > Zdravstvena dejavnost > Skupne zdravstvene dejavnosti > Genetsko svetovanje

## ▼ Zdravstvena dejavnost

- > Diagnostična dejavnost
- > Sektor operativnih dejavnosti
- > Sektor radioterapije
- > Sektor internistične onkologije
- > Dejavnost zdravstvene nege in oskrbe bolnika

## > Skupne zdravstvene dejavnosti

- > Paliativna oskrba
- > Prehrana in dietoterapija
- > Genetsko svetovanje
- > Enota za ugotavljanje poznih posledic raka

## GENETSKO SVETOVANJE

### Ambulanta za onkološko genetsko svetovanje

Dejavnost izvaja multidisciplinarni tim, ki ga sestavljajo zdravniki različnih specialnosti (klinični genetik, kirurg, ginekolog, radioterapevt, internist, radiolog, epidemiolog - specialist javnega zdravja, in psihiater), molekularni biolog, diplomirana medicinska sestra in psiholog.

**Telefon:** 01/5879-649 (pon., sre., pet. od 9.00-10.00 ure)

**E-pošta:** [genetika@onko-i.si](mailto:genetika@onko-i.si)

**Lokacija:** Ambulanta za genetsko svetovanje se nahaja v 3. nadstropju stavbe C Onkološkega inštituta Ljubljana

V ambulanto za onkološko genetsko svetovanje lahko bolnika napoti osebni zdravnik ali zdravnik specialist, ki trenutno obravnava posameznika.

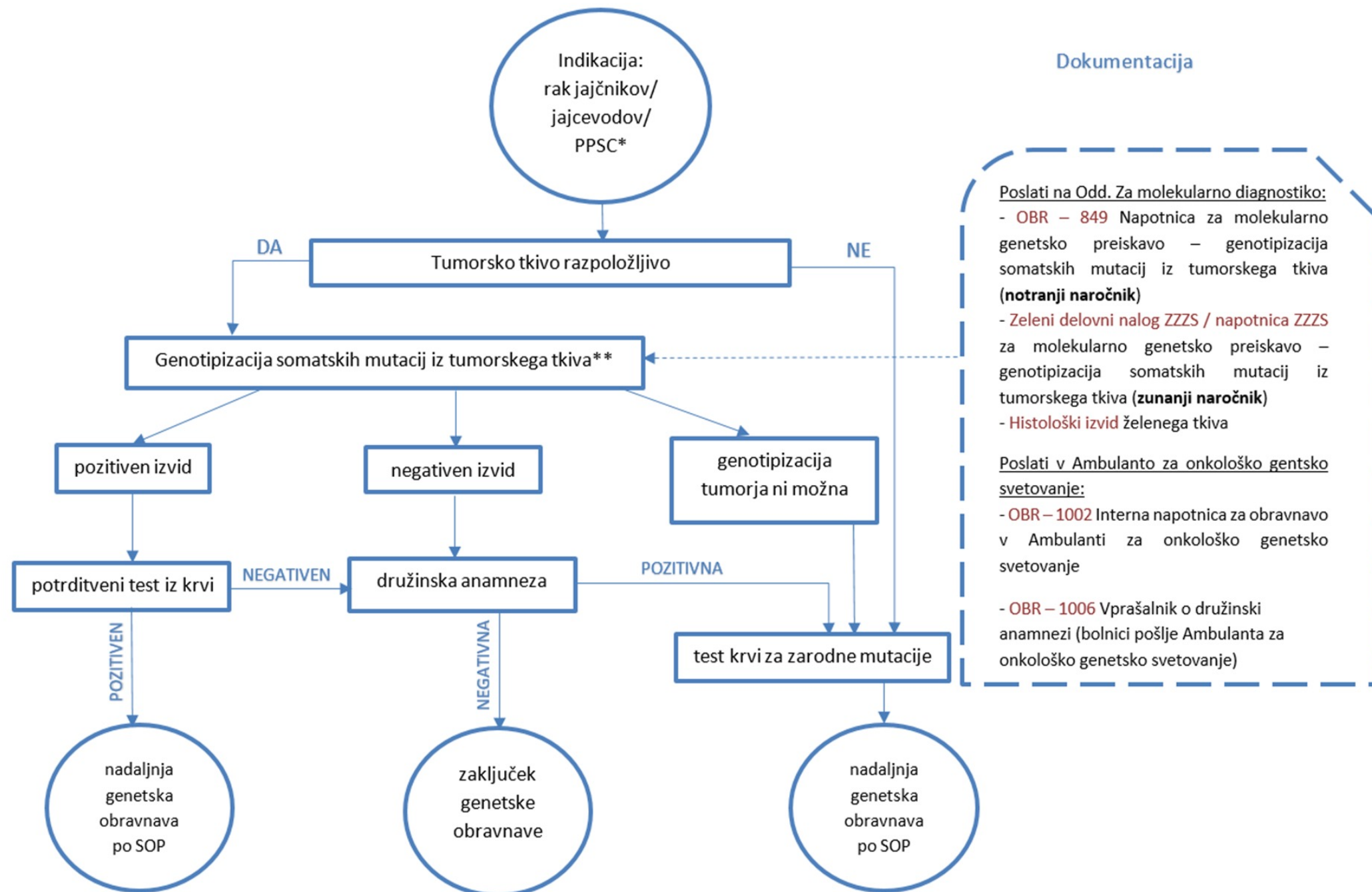
**Napotni zdravnik mora na napotnici jasno navesti razlog napotitve in ga obrazložiti z vsaj enim od spodaj naštetih kriterijev.**

**VZS koda: 2587 - Onkološko genetsko svetovanje/testiranje**

**Na genski test so po posvetu poslani le tisti posamezniki, ki ustrezajo kriterijem za testiranje (po sklepu**

# KLINIČNA POT GENETSKE OBRAVNAVE BOLNIC Z EPITELIJSKIM NEMUCINOZNM RAKOM JAJČNIKOV/JAJCEVODOV/PRIMARNIM PERITONEALNIM SEROZNM KARCINOMOM

Erik Škof, Ksenija Strojnik, Marta Banjac, Ana Blatnik, Vida Stegel, Natalija Klopčič, Simona Hotujec, Srdjan Novaković, Mateja Krajc



## Dokumentacija

Poslati na Odd. Za molekularno diagnostiko:

- OBR – 849 Napotnica za molekularno genetsko preiskavo – genotipizacija somatskih mutacij iz tumorskega tkiva (**notranji naročnik**)

- Zeleni delovni nalog ZZS / napotnica ZZS za molekularno genetsko preiskavo – genotipizacija somatskih mutacij iz tumorskega tkiva (**zunanji naročnik**)

- Histološki izvid želenega tkiva

Poslati v Ambulanto za onkološko genetsko svetovanje:



- OBR – 1002 Interna napotnica za obravnavo v Ambulanti za onkološko genetsko svetovanje

- OBR – 1006 Vprašalnik o družinski anamnezi (bolnici pošlje Ambulanta za onkološko genetsko svetovanje)

\*PPSC – primarni peritonealni serozni karcinom

\*\* glej točko 3A



 <b>INTERNA NAPOTNICA ZA OBRAVNAVO V AMBULANTI ZA ONKOLOŠKO GENETSKO SVETOVANJE</b>		
<div style="border: 1px solid gray; border-radius: 15px; padding: 20px; width: fit-content; margin: 0 auto;"> <p>NALEPKA (ime, priimek, datum rojstva, št. popisa)</p> </div>		
<b>Klinična diagnoza:</b>		
<b>Razlog napotitve:</b>		
<b>STOPNJA NUJNOSTI (OBVEZNO IZPOLNITI):</b>		
<input type="checkbox"/> <b>PREDNOSTNO</b> (obkrožiti v primeru, ko bo rezultat genetskega testa vplival na <b>odločitev o zdravljenju</b> ; v tem primeru <b>pacienta na genetsko obravnavo povabi Ambulanta za genetsko svetovanje</b> na osnovi vaše napotnice)		
<b>Izvid bi potrebovali najkasneje do:*</b> _____ (*z upoštevanjem, da bo zaradi tehničnih omejitev izvid genetskega testiranja načeloma na voljo najhitreje v 3-4 tednih od oddaje vzorca krvi, razen za testiranje na znane mutacije; v tem primeru bo rezultat najhitreje v 2 tednih)		
<input type="checkbox"/> <b>DRUGO</b> (v tem primeru naj pacient <b>sam vzpostavi stik z Ambulanto za genetsko svetovanje</b> )		
<b>Opombe/ostala opažanja:</b>		
<b>Datum:</b>	<b>Zdravnik, ki odredi:</b>	<b>Podpis zdravnika:</b>
_____	_____	_____

## *NALOGA SPECIALISTA, KI NAPOTI NA GENETSKI POSVET*

**PREVERITI DRUŽINSKO DREVO, POSTAVITI SUM NA DEDNI SINDROM**

**OCENITI ALI PACIENT USTREZA KRITERIJEM ZA NAPOTITEV NA POSVET**

**USTREZNO IZPOLNI NAPOTNICO (NATANČNO OZNAČI, V KOLIKOR PACIENT POTREBUJE IZVID ZA NAČRTOVANJE ZDRAVLJENJA)**



# ZAKLJUČKI

- ▶ BRCA pozitivne bolnice z rakom jajčnikov imajo možnost zdravljenja z novim tarčnim zdravilom
- ▶ **Njihovi sorodniki se lahko odločijo za testiranje in glede na rezultat lahko informirano odločajo o preventivnih ukrepih**

## TRENUTNO

- ▶ VELIKA OBREMENITEV GENETSKIH AMBULANT
- ▶ Testiranje tumorjev



ONKOLOŠKI  
INŠTITUT  
LJUBLJANA

INSTITUTE  
OF ONCOLOGY  
LJUBLJANA

## DEDNI RAK DOJK IN/ALI JAJČNIKOV AMBULANTA ZA ONKOLOŠKO GENETSKO SVETOVANJE

Druga, dopolnjena izdaja

### POTEK ONKOLOŠKEGA GENETSKEGA SVETOVANJA:

1. Preden posameznik naveže stik z onkološko genetsko ambulanto, mora pri svojem osebem zdravniku, ginekologu ali lečečem specialistu pridobiti napotnico za genetsko obravnavo oz. ga zdravnik prek e-napotnice napoti na onkološko genetsko obravnavo. Prvi stik pacienta z Ambulanto za onkološko genetsko svetovanje je največkrat po telefonu. Medicinska sestra v prvem pogovoru pacientu na kratko razloži potek genetskega svetovanja in mu pošlje vprašalnik za zbiranje družinskih podatkov (rodovnik) ter informativno gradivo. Ko pacient vrne izpolnjen vprašalnik, sledi nadaljnja obravnava pacienta/družine.
2. Pred genetskim svetovanjem medicinska sestra iz poslanih podatkov nariše rodovnik – družinsko drevo, po dogovorjenih metodah oceni, ali so izpolnjeni kriteriji za genetsko svetovanje, s pomočjo računalniških aplikacij na podlagi preverjenih podatkov izračuna oceno ogroženosti in pripravi oceno (izračun) verjetnosti prisotnosti mutacije v družini. Zdravnik iz ambulante za genetsko svetovanje oceni kako hitro je potrebno obravnavo speljati in to zabeleži v dokumentacijo.
3. Ko so vsi družinski podatki zbrani in analizirani, vodja multidisciplinarnega tima družno predstavi ostalim članom konzilija na rednem mesečnem sestanku. Člane tima opozori o manjkajočih ali nezanesljivih podatkih, o posebnostih družine ter o željah pacienta glede svetovanja in testiranja. Glede na navedeno se tim dogovori, ali je smiselno opraviti genetsko testiranje in pri katerem članu družine bi testiranje opravili ter katere preventivne ukrepe oziroma program kontrolnih pregledov bi pacientu priporočili glede na ocenjeno ogroženost za raka in kasneje glede na genetski izvid.
4. Pacienta nato povabimo na svetovanje in mu posredujemo mnenje multidisciplinarnega tima. Posvet vodi zdravnik, sodeluje pa tudi diplomirana medicinska sestra, ki zapisuje potek svetovanja.



#### KONTAKT:

OSEBNO ALI PO TELEFONU  
01/5879 – 649 (pon., sre., pet.)



PO EL.POŠTI:  
genetika@onko-i.si

Za obisk naše ambulante potrebujete napotnico ZZZS in veljavno napotnico za onkološko genetsko svetovanje. Napotnico vam pošlje zdravnik ali medicinska sestra za Onkološki inštitut Ljubljana.

Pacient se pred dogovorjenim terminom zglasi v sprejemni pisarnici.

+AMBULANTA



ONKOLOŠKI  
INŠTITUT  
LJUBLJANA

INSTITUTE  
OF ONCOLOGY  
LJUBLJANA

## OLAPARIB ZA ZDRAVLJENJE RAKA JAJČNIKOV





## Klinična pot genetske obravnave bolnic z epitelijskim nemucinoznim rakom jajčnikov/jajcevodov/primarnim peritonealnim seroznim karcinomom

Avtorji: Erik Škof, Ksenija Strojnik, Marta Banjac, Ana Blatnik, Vida Stegel, Natalija Klopčič, Simona Hotujec, Srdjan Novaković, Mateja Krajc

Ob postavljeni diagnozi epitelijskega nemucinoznega raka jajčnikov, jajcevodov ali primarnega peritonealnega seroznega karcinoma (PPSC):

(1) Lečeči onkolog/zdravnik OIL izda izpolnjeno interno napotnico za molekularno genetsko preiskavo – genotipizacija somatskih mutacij iz tumorskega tkiva (glej Podrejene dokumente) in priloži kopijo histološkega izvida tumorskega tkiva odvzetega pri operaciji ali biopsiji.

(1A) Onkolog izven OIL izda zeleni delovni nalog ZZS za molekularno genetsko preiskavo (opcijsko: zeleno napotnico ZZS) in izpolnjeno OIL interno napotnico za molekularno genetsko preiskavo – genotipizacija somatskih mutacij iz tumorskega tkiva (glej Podrejene dokumente) ter priloži kopijo histološkega izvida tumorskega tkiva odvzetega pri operaciji ali biopsiji.

(2) Onkolog (z OIL in izven OIL) izda interno napotnico za obravnavo v Ambulanti za onkološko genetsko svetovanje (glej Podrejene dokumente), na kateri označi stopnjo napotitve »drugo« in pod opombe zapiše, da je že naročil genotipizacijo somatskih mutacij iz tumorskega tkiva. Onkolog obvesti bolnico, da bo le v primeru pomembnih najdb v tumorju ali v družinski anamnezi, vabljen s strani Ambulante za onkološko genetsko svetovanje na dodatno genetsko obravnavo.

(3) V kolikor tumorsko tkivo za genotipizacijo somatskih mutacij ni na voljo, onkolog izda interno napotnico za obravnavo v Ambulanti za onkološko genetsko svetovanje, na kateri označi stopnjo napotitve »prednostno« in pod opombe zapiše, da tumorsko tkivo ni na voljo.

(3A) V primeru, da tumorskega tkiva ni možno pridobiti, lahko genotipizacijo somatskih mutacij izvedemo iz citopatološkega materiala (maligni ascites, plevralni izliv ali metastatske bezgavke). V tem primeru klinik izda poleg interne napotnice za molekularno genetsko preiskavo tudi interno napotnico na oddelek za citopatologijo OIL, kjer pripravijo citopatološki vzorec in ga pošljejo na oddelek za molekularno diagnostiko OIL – **trenutno možno le znotraj OIL.**

(4) V primeru, da genotipizacija tumorskega tkiva ni uspela, bo bolnica prejela vabilo na obravnavo s strani Ambulante za onkološko genetsko svetovanje.



- (5) Oddelek za molekularno diagnostiko pošlje originalne izvide genotipizacije somatskih mutacij iz tumorskega tkiva napotnemu onkologu; izvide prenese tudi v bolnišnični informacijski sistem.
- (6) Medicinska sestra iz Ambulante za onkološko genetsko svetovanje obvesti bolnico o prejetju napotnice in ji pošlje Vprašalnik o družinski anamnezi (glej Podrejene dokumente). Izpolnjen vprašalnik bolnica nato vrne nazaj v Ambulanto za genetsko svetovanje.
- (7) Po prejetju kopije izvida genotipizacije somatskih mutacij iz tumorskega tkiva in izpolnjenega vprašalnika za družinsko anamnezo, specialist klinične genetike glede na izvid in družinsko anamnezo določi potek nadaljnje obravnave:

**A: izvid na somatske mutacije v tumorju je pozitiven**

Bolnico se povabi na genetski posvet in test za zarodne patogene različice (opravi se testiranje na znano patogeno različico v tumorju). V primeru, da je izvid na zarodno okvaro negativen, se specialist klinične genetike odloči za panelno testiranje z novo generacijo sekvenciranja (NGS) le v primeru pozitivne družinske anamneze (sum na prisotnost dednega sindroma za raka v družini). Če je anamneza negativna, se bolnice ne vabi in se z genetsko obravnavo zaključi.

**B: izvid na somatske mutacije v tumorju je negativen**

Specialist klinične genetike preveri družinsko anamnezo in bolnico povabi na posvet in test (NGS) le v primeru, če je pozitivna družinska anamneza. Če je anamneza negativna se bolnice ne vabi in se z genetsko obravnavo zaključi.

**C: izvid na somatske mutacije v tumorju – genotipizacija iz tumorja ni možna**

Specialist klinične genetike povabi bolnico na genetski posvet in test za zarodne patogene različice.

Obravnava bolnic se izvaja po Klinični poti obravnave pacienta v Ambulanti za onkološko genetsko svetovanje in testiranje in SOP-ju oddelka.

**Vsa testiranja se opravljajo na Oddelku za molekularno diagnostiko.**





---

## Povezani dokumenti

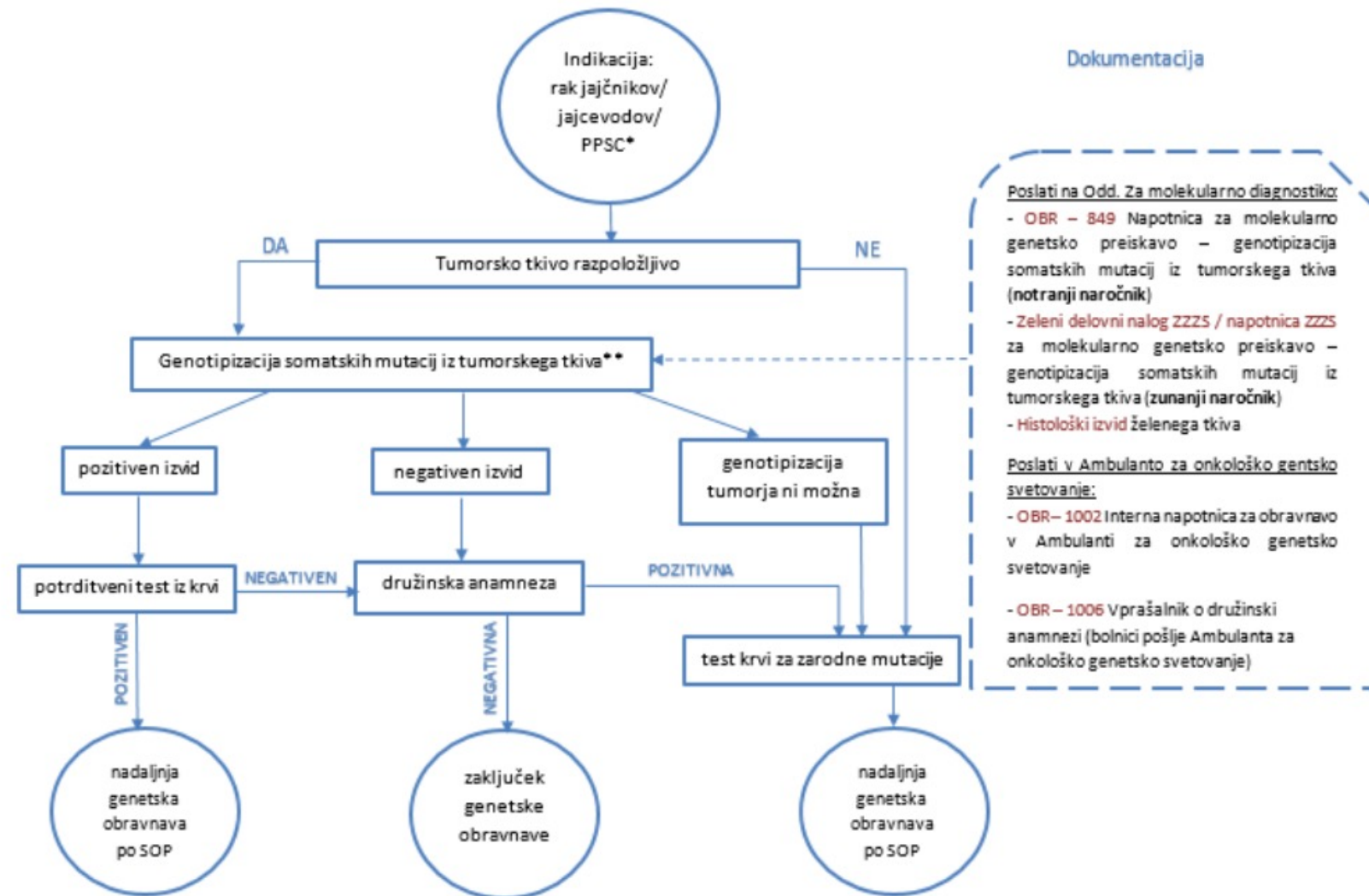
## Podrejeni dokumenti

OBR – 849 NAPOTNICA ZA MOLEKULARNO GENETSKO PREISKAVO - GENOTIPIZACIJA  
SOMATSKIH MUTACIJ IZ TUMORSKEGA TKIVA

OBR – 1006 Vprašalnik o družinski anamnezi

OBR – 1002 Interna napotnica za obravnavo v Ambulanti za onkološko genetsko svetovanje

## Klinična pot genetske obravnave bolnic z epiteljskim nemucinoznim rakom jajčnikov/jajcevodov/primarnim peritonealnim seroznim karcinomom



\*PPSC – primarni peritonealni serozni karcinom

\*\* glej točko 3A

OPOZORILO: Dokumenti so obvladovani elektronsko. Veljavnost dokumenta preverite v aplikaciji GovernmentConnect.

Samo za interno uporabo.



# VLOGA MOLEKULARNE DIAGNOSTIKE PRI RAKU JAJČNIKOV

.. ..

*Vida Stegel in Srdjan Novaković  
Oddelek za molekularno diagnostiko OIL*



# NAJPOGOSTEJE SPREMENJENI (MUTIRANI) GENI PRI RAZLIČNIH PODTIPIH EPITELIJSKEGA RAKA JAJČNIKOV

Epitelijski rak jajčnikov (podtipi)	Najpogosteje spremenjeni geni
serozni karcinom visokega gradusa (70–80 %)	TP53 (>90 %), BRCA1, BRCA2, CDK12, RB1, NF1 RAD51C/D, BRIP1, ATM, ATR, CHEK2, HR geni EMSY, CCNE1 amplifikacija NOTCH in FOXM1 signalni poti
serozni karcinom nizkega gradusa (5 %)	KRAS, NRAS, BRAF, PIK3CA, ERBB2 (30–50%) Mutacije se med seboj izključujejo
endometrioidni karcinom (10 %)	ARID1A (30%), CTNNB1, PTEN (20%), PIK3CA (30%) MSI (12.5–19%), okvara MMR genov
svetlocelični karcinom (5–10 %)	ARID1A (46–57%), PIK3CA (36–46%), KRAS (7%), CTNNB1 (3%), PTEN (10%), BRAF (1%), PP2R1A LOH PTEN (chr10q23) TP53 (15%) okvara MMR genov
mucinozni karcinom (3–5 %)	KRAS (60–75%) – kodon 12, ERBB2-amplifikacija(20%) mutacije v genih MUC2, MUC3, MUC17

Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington S, Y. R. (2014) 'WHO Classification of tumors', in Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington S, Y. R. (ed.). IARC Press.

Novaković S.(2020). Molekularnobiološke značilnosti ginekoloških rakov in raka dojk. v Takač I (eds.) Ginekološka onkologija, , Univerza v MB, Univerzitetna založba

Hollis RL and Gourly C, Cancer Biol Med 2016



# MOLEKULARNO GENETSKE PREISKAVE PRI RAKU JAJČNIKOV

Za namen zdravljenja:

Genotipizacija genov BRCA1 (23 eksonov) in BRCA2 (27 eksonov)

V genih BRCA ni ponavljajočih se t.i. “hot spot” mutacij

Patogene različice (mutacije) so različne:

- Male 1-nekaj nukleotidne spremembe (SNV, male delecije/insercije)
- Večje delecije (celotnih eksonov ali celega gena)

Genotipizacija drugih genov vpletenih v homologno rekombinacijo

Določanje mikrosatelitne nestabilnosti (MSI-PCR)

Genotipizacija genov vpletenih v popravljalne mehanizme neujemanja baz (MMR geni)

## ZARODNE IN SPORADIČNE NUKLEOTIDNE RAZLIČICE

- ▶ **Zarodne različice** (so dedne - se prenašajo na potomce) – so prisotne v vseh celicah telesa od rojstva dalje (tudi v tumorju)
- ▶ **Sporadične različice** (nastanejo tekom razvoja organizma) – so prisotne le v določenih celicah organizma:
  - ▶ Prisotne v obsežnejšem delu tkiva (somatski mozaicizem – pr. FAP)- se prenesejo naprej le, če je sprememba prisotna tudi v celicah iz katerih nastajajo spolne celice.
  - ▶ Prisotne zgolj v tumorju (omejena prisotnost različice)



# MOLEKULARNO GENETSKE PREISKAVE PRI RAKU JAJČNIKOV

Genotipizacija genov, kjer ni ponavljajočih se t.i. “hot spot” mutacij.

Sekvenciranje celotnih genov.

Mutacije (patogene različice) pričakujemo v genih z večjim številom eksonov.

**Sekvenciranje druge generacije (NGS)** – ki omogoča paralelno sekvenciranje večjega števila fragmenov hkrati

# METODE DOLOČANJA ZARODNIH IN SPORADIČNIH NUKLEOTIDNIH RAZLIČIC

. . .

## ► Določanje zarodnih sprememb

### ► Izhodni material:

- kri,
- drugo netumorsko tkivo

### ► Metode:

detekcija različic z alelno frekveco okrog 50%

- NGS (sekvenciranje druge generacije): kit *TruSightCancer* ali *TruSightHereditary*
- sekvenciranje po Sangerju,
- MLPA (metoda za določanje večjih delecij)

## ► Genotipizacija tumorjev

### ► Izhodni material:

- Primarni tumor (FFPE)
- zasevek (FFPE, ascites)

### ► Metode:

detekcija različic z alelno frekveco nad 5% (SNV) oz nad 10% male indel, slabše zaznavanje večjih znotrajgenskih delecij

- NGS (sekvenciranje druge generacije): kit *TruSightTumor 170* ali *TruSightOncology 500*



# TARČNO PREGLEDANI PANELI GENOV

- ▶ Določanje zarodnih sprememb v genih povezanih s sindromom dednega raka dojk in/ali jajčnikov:
- ▶ TruSightCancer ali TruSight Hereditary (reagent):
  - ▶ Geni vpleteni v homologno rekombinacijo (HR): ATM, BARD1, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CHEK2, PALB2, RAD51C, RAD51D,
  - ▶ Geni vpleteni v “mismatch repair” (MMR): EPCAM, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2,
  - ▶ Drugi sindromi dednih rakov: NF1, PTEN, STK11, CDH1, TP53.
  
- ▶ Določanje klinično pomembni različic v tumorjih epiteljskih rakov jajčnikov:
- ▶ TruSight Tumor 170:
  - ▶ ATR, ATM, BARD1, BRCA1, BRCA2, BRIP1, BAP1, BLM, CDK12, CHEK1, CHEK2, ERCC1, MRE11, NBN, PALB2, RAD51B, RAD51C, RAD51D, SLX4,
  - ▶ MLH1, MSH2, MSH6, PMS2,
  - ▶ CDH1, NF1, PTEN, STK11, TP53,
  - ▶ AKT1, ARID1A, BRAF, KRAS, NOTCH3, FOXL2,
- ▶ TruSight Oncology 500:
  - ▶ ATR, ATM, BARD1, BRCA1, BRCA2, BRIP1, BAP1, BLM, CDK12, CHEK1, CHEK2, ERCC1, FANCA, FANCC, FANCD2, FANCE, FANCF, MRE11, NBN, PALB2, RAD51B, RAD51C, RAD51D, SLX4
  - ▶ MLH1, MSH2, MSH6, PMS2,
  - ▶ CDH1, NF1, PTEN, STK11, TP53,
  - ▶ AKT1, ARID1A, BRAF, KRAS, NOTCH3, FOXL2,

# REZULTATI TESTIRANJ TUMORJEV JAJČNIKOV

Neselekcionirani tumorji jajčnikov (večina HGS, LGS, EC, CC):

- ▶ BRCA1 ali BRCA2 – cca 22%
- ▶ TP53
- ▶ KRAS
- ▶ NRAS
- ▶ BRAF
- ▶ NF1
- ▶ ARID1A
- ▶ ERBB2
- ▶ NOTCH3
- ▶ Drugi HR geni



# UPORABNA VREDNOST NUKLEOTIDNIH RAZLIČIC ZA OBRAVNAVO BOLNIKA

Nukleotidna različica  $\neq$  klinično pomembna različica za določeno (preiskovano) vrsto raka

Zarodne klinično pomembne različice (patogene in verjeno patogene različice):

- nosilci teh različic so bolj ogroženi, da zbolijo za rakom
- različica je napovedni dejavnik odgovora na zdravljenje

Klinično pomembne različice detektirane v tumorskem tkivu

- napovedni dejavnik odgovora na zdravljenje
- prognostični dejavnik
- diagnostični dejavnik
- potencialno zarodne različice – pomembne za zgodnje odkrivanje raka

# KATERE RAZLIČICE POROČAMO NA IZVIDU?

## Smernice:

- ▶ NCCN smernice
- ▶ ESMO smernice
- ▶ Članki

## Preverjanje kliničnega pomena različic v bazah podatkov:

- ▶ OnkoKB
- ▶ MetaKB
- ▶ ClinicalTrials
- ▶ HGMD
- ▶ ClinVar
- ▶ In druge baze podatkov



# KLASIFIKACIJA RAZLIČIC GLEDE NA NJIHOV KLINIČNI POMEN

## SMERNICE ZA KLASIFIKACIJO ZARODNIH RAZLIČIC

© American College of Medical Genetics and Genomics

ACMG STANDARDS AND GUIDELINES

Genetics  
in Medicine

### Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology

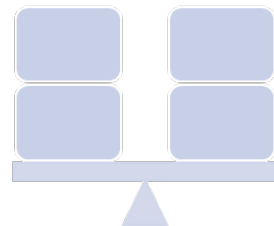
Sue Richards, PhD<sup>1</sup>, Nazneen Aziz, PhD<sup>2,16</sup>, Sherri Bale, PhD<sup>3</sup>, David Bick, MD<sup>4</sup>, Soma Das, PhD<sup>5</sup>, Julie Gastier-Foster, PhD<sup>6,7,8</sup>, Wayne W. Grody, MD, PhD<sup>9,10,11</sup>, Madhuri Hegde, PhD<sup>12</sup>, Elaine Lyon, PhD<sup>13</sup>, Elaine Spector, PhD<sup>14</sup>, Karl Voelkerding, MD<sup>13</sup> and Heidi L. Rehm, PhD<sup>15</sup>; on behalf of the ACMG Laboratory Quality Assurance Committee



#### Klinično nepomembne različice:

Benigne in verjetno benigne različice – ne povišajo ogroženosti za nastanek raka

Različice nejasnega kliničnega pomena:  
Ni dovolj podatkov, da bi jih uvrstili med klinično pomembne ali nepomembne različice.



#### Klinično pomembne različice:

Patogene in verjetno patogene različice ovzročijo okvaro proteina. Če je ugotovljena klinično pomembna različica se pacientu ponudijo:

- preventivni ukrepi in nadaljnje spremljanje
- tarčno zdravljenje (če je okvarjen gen predpogoj za zdravljenje npr. BRCA1 & PARPi)

- 5 razredov patogenosti
- Zbiranje dokazov v prid patogenosti ali benignosti

# IZVID GENOTIPIZACIJE ZARODNIH/DEDNIH SPREMEMB

Diagnoza: Oddelek za onkološko klinično genetiko  
 Razlog napotitve: maligna neoplazma dojke, neopredeljena  
 Potrditev rezultata 2842/20

Datum odvzema vzorca: 03.05.2021  
 Datum prejema vzorca: 03.05.2021  
 Vrsta vzorca: kri

**Rezultati:**

**Klinično pomembna različica je dokazana.**  
 »Klinično pomembna različica« je definirana kot genetska sprememba, ki je povezana s povečano ogroženostjo za nastanek raka.

Gen	Patogena različica	Razred	Interpretacija
<b>BRCA1</b> (LRG_292t1)	<b>c.5266dupC p.(Gln1756Profs*74)</b>	heterozigot 5	<b>Visoka ogroženost za nastanek rakov povezanih s sindromom dednega raka dojke in jajčnikov. Različica je lahko pomembna za načrtovanje zdravljenja.</b>

**Obrazložitev:**  
 Patogena različica c.5266dupC p.(Gln1756Profs\*74) v genu BRCA1 povzroči premik bralnega okvira in nastanek prezgodnjega stop kodona ter posledično nastanek okrnjenega ali spremenjenega proteina. Nosilci patogenih in verjetno patogenih različic (PR/VPR) v genu BRCA1 so bolj ogroženi, da zbolijo za raki, povezanimi s sindromom dednega raka dojke in/ali jajčnikov, kot splošna populacija (NCCN, 2021). Po smernicah NCCN in ESMO so bolniki z rakom jajčnikov, prostate, dojke ali trebušne slinavke ter dokazano PR/VPR v genih BRCA1 ali BRCA2 primerni za zdravljenje z zaviralci PARP proteinov (NCCN, 2020, 2021a, 2021b, 2021c; ESMO, 2020; Mosele et al., 2020). Dokazane PR/VPR v zgoraj navedenih genih so lahko vzrok za okvaro homologne rekombinacije. Svetujemo posvet s specialistom klinične genetike in lečečim onkologom, ki opredeli pomen različice za načrtovanje zdravljenja.

**Opombe:**  
 Svetujemo vam, da se o rezultatu molekularno genetske preiskave in nadaljnjih priporočilih posvetujete s specialistom klinične genetike, ki bo podal dokončno oceno ogroženosti za nastanek raka. Rezultat testa je lahko pomemben tudi za vaše sorodnike. Vsi sorodniki preiskovanca/-ke v prvem kolenu imajo 50 % verjetnost, da so nosilci enake zgoraj navedene patogene različice. Svetujemo jim posvet s specialistom klinične genetike. Obrazložitev različic po razredih je podana na hrbtni strani izvida.

Analizo izvedel: Izvid avtoriziral: Vodja Oddelka za molekularno diagnostiko:

Različica je pomembna za načrtovanje zdravljenja

**POZOR!**

Različice navedene pod dodatnimi ugotovitvami **NIMAJO** pomena za načrtovanje zdravljenja

Diagnoza: Ambulanta za genetsko svetovanje OIL  
 Razlog napotitve: maligna neoplazma zgornjega-zunanjega kvadranta dojke  
 pozitivna družinska anamneza za sindrom dednega raka dojke in/ali jajčnikov, osebna anamneza za sindrom dednega raka dojke in/ali jajčnikov

Prejeto iz: Oddelek za laboratorijsko dejavnost, OIL  
 Datum odvzema vzorca: 04.03.2014  
 Datum prejema vzorca: 04.03.2014 13:10:00  
 Vrsta vzorca: kri  
 Vzorec odvzet iz: iz odvzema 212/14

**Rezultati:**

**Klinično pomembna različica ni dokazana.**  
 »Klinično pomembna različica« je definirana kot genetska sprememba, ki je povezana s povečano ogroženostjo za nastanek raka.

**Obrazložitev:**  
 V preiskovanih genih so lahko prisotne genske spremembe, ki jih zaradi omejitev uporabljenih metod ni možno zaznati. Klinično pomembne različice so lahko prisotne tudi v drugih genih, ki niso bili preiskovani.

**Dodatne ugotovitve:**

Gen	Različica	Razred	Interpretacija
<b>BRCA1</b> (LRG_292t1)	<b>c.-86C&gt;T p.?</b>	heterozigot 3	<b>Neznan vpliv na ogroženost za nastanek raka.</b>
<b>BRCA2</b> (LRG_293t1)	<b>c.9976A&gt;T p.(Lys3326*)</b>	heterozigot 3	<b>Neznan vpliv na ogroženost za nastanek raka.</b>
<b>PALB2</b> (LRG_308t1)	<b>c.1597A&gt;G p.(Thr533Ala)</b>	heterozigot 3	<b>Neznan vpliv na ogroženost za nastanek raka.</b>
<b>STK11</b> (LRG_319t1)	<b>c.918C&gt;T p.(His306=)</b>	heterozigot 3	<b>Neznan vpliv na ogroženost za nastanek raka.</b>

**Opombe:**  
 Svetujemo vam, da se o rezultatu molekularno genetske preiskave in nadaljnjih priporočilih posvetujete s specialistom klinične genetike. Rezultat testa je lahko pomemben tudi za vaše sorodnike. Obrazložitev različic po razredih je podana na hrbtni strani izvida.

Analizo izvedel: Izvid avtoriziral: Vodja Oddelka za molekularno diagnostiko:



## NAPOTITEV NA GENOTIPIZACIJO ZARODNIH MUTACIJ

• ••

- Preko napotitve na genetsko svetovanje:
  - Klinična pot genetske obravnave bolnic z epitelijskim nemucinoznim rakom jajčnikov/jajcevodov/primarnim peritonealnim seroznim karcinomom

# KLASIFIKACIJA RAZLIČIC GLEDE NA NJIHOV KLINIČNI POMEN SMERNICE ZA KLASIFIKACIJO RAZLIČIC (GENOTIPIZACIJA TUMORJEV)

- NAMEN
- Omogočiti razlikovanje med najdbami, ki so dokazano klinično pomembne, najdbami z možnim kliničnim pomenom in najdbami, ki so brez znanega kliničnega pomena.

The Journal of Molecular Diagnostics, Vol. 19, No. 1, January 2017



## SPECIAL ARTICLE

### Standards and Guidelines for the Interpretation and Reporting of Sequence Variants in Cancer



**A Joint Consensus Recommendation of the Association for Molecular Pathology, American Society of Clinical Oncology, and College of American Pathologists**



Annals of Oncology 29, 1855–1902, 2018  
doi:10.1093/annonc/mdy263  
Published online 21 August 2018

#### SPECIAL ARTICLE

A framework to rank genomic alterations as targets for cancer precision medicine: the ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets (ESCAT)

J. Mateo<sup>1</sup>, D. Chakravarty<sup>2</sup>, R. Dienstmann<sup>1</sup>, S. Jezdic<sup>3</sup>, A. Gonzalez-Perez<sup>4</sup>, N. Lopez-Bigas<sup>4,5</sup>, C. K. Y. Ng<sup>6</sup>, P. L. Bedard<sup>7</sup>, G. Tortora<sup>8,9</sup>, J.-Y. Douillard<sup>3</sup>, E. M. Van Allen<sup>10</sup>, N. Schultz<sup>2</sup>, C. Swanton<sup>11</sup>, F. André<sup>12\*</sup> & L. Pusztai<sup>13</sup>

<sup>1</sup>Vall d'Hebron Institute of Oncology (IHO), Barcelona, Spain; <sup>2</sup>Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, USA; <sup>3</sup>European Society for Medical Oncology, Lugano, Switzerland; <sup>4</sup>Institute for Research in Biomedicine (IRB), Barcelona; <sup>5</sup>Instituto Catalana de Recerca i Estudis Avançats (ICREA), Barcelona, Spain; <sup>6</sup>University Hospital Basel, Basel, Switzerland; <sup>7</sup>Princess Margaret Cancer Centre, Toronto, ON, Canada; <sup>8</sup>University of Verona, Verona; <sup>9</sup>Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli, IRCCS, Rome, Italy; <sup>10</sup>Harvard Medical School Dana-Farber Cancer Center and Broad Institute, Boston, USA; <sup>11</sup>The Francis Crick Institute, London, UK; <sup>12</sup>Institut Gustave Roussy, Villejuif, France; <sup>13</sup>Yale Cancer Center, New Haven, USA



*različica/biomarker, ki napove odziv ali rezistenco na zdravilo*

*diagnostični /prognistični biomarkerji*

*potencialno zarodne različice povezane z dednimi sindromi*

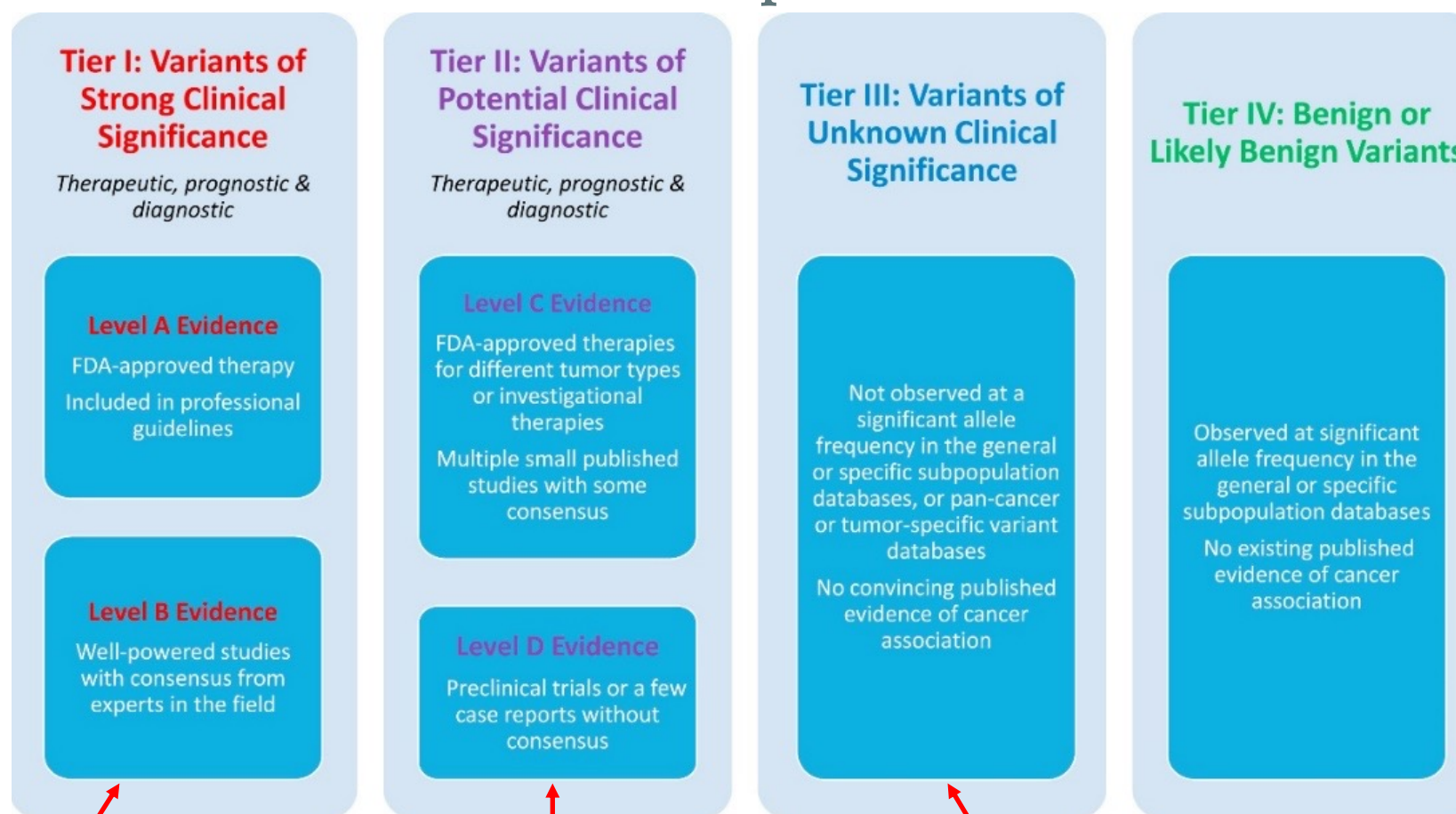
*različica/biomarker, ki napove odziv na zdravilo*

*različica/biomarker, ki napove odziv ali rezistenco na zdravilo*



# JOINT CONSENSUS RECOMMENDATION BY AMP, ASCO AND CAP

Različice, ki imajo vpliv na izbiro zdravljenja, prognostični ali diagnostični pomen



*Različica/biomarker, ki napove odziv ali rezistenco na EMA /FDA ali v strokovnih smernicah odobreno zdravilo pri preiskovanem tipu raka*

*diagnostično/prognostično pomemben biomarker opisan v smernicah*

*Različica/biomarker, ki napove odziv ali rezistenco na FDA, EMEA, NCCN odobreno zdravilo za drugo lokalizacijo tumorja, vključevanje v klinične študije faze 2 in 3.*

*Različice z neznanim kliničnim pomenom*



**NAPOTNICA ZA MOLEKULARNO GENETSKO PREISKAVO – GENOZIPIZACIJA SOMATSKIH MUTACIJ IZ TUMORSKEGA TKIVA**

**PODATKI O BOLNIKU**

Priimek in ime: _____ (nalepka)	Klinična diagnoza: _____
Datum rojstva: _____	Razlog napotitve: _____
Št. popisa: _____	Prednostna obravnava: _____
KZZ/št.kartice _____	<input type="checkbox"/> da
Spol: <input type="checkbox"/> ženski <input type="checkbox"/> moški	Datum napotnice: _____

**PODATKI O VZORCU**

ČE MATERIAL NI SHARNJEN NA OIL, NAPOTNICI PRILOŽITI KOPIJU HISTOPATOLOŠKEGA IZVIDAI

Vrsta vzorca:	Vzorec odvzet iz (lokalizacija):	Št. biopsije:	Delež tumorskih/ spremenjenih celic v vzorcu:	Datum odvzema vzorca:	Ustanova, kjer je shranjen vzorec:
<input type="checkbox"/> parafinski blok	<input type="checkbox"/> primarni tumor:	_____	_____	_____	_____
<input type="checkbox"/> aspiracijska	<input type="checkbox"/> zasevek:	_____	_____	_____	_____
<input type="checkbox"/> punktat kostnega	<input type="checkbox"/> netumorsko tkivo:	_____	_____	_____	_____
<input type="checkbox"/> kri					
<input type="checkbox"/> druga:					

**ZAHTEVANE PREISKAVE**

**DOLOČANJE GENOTIPOV**

<b>Rak debelega črevesa in danke</b> <input type="checkbox"/> KRAS <input type="checkbox"/> BRAF <input type="checkbox"/> NRAS <input type="checkbox"/> HER2 <input type="checkbox"/> druga: _____	<b>Maligni melanom</b> <input type="checkbox"/> BRAF <input type="checkbox"/> NRAS <input type="checkbox"/> KIT <input type="checkbox"/> druga: _____	<b>GIST</b> <input type="checkbox"/> KIT <input type="checkbox"/> PDGFRA <input type="checkbox"/> BRAF <input type="checkbox"/> druga: _____	<b>Rak dojke</b> <input type="checkbox"/> PIK3CA <input type="checkbox"/> BRCA1 <input type="checkbox"/> BRCA2 <input type="checkbox"/> druga: _____	<b>Rak jajčnikov in PPSC</b> <input type="checkbox"/> BRCA1 <input type="checkbox"/> BRCA2 <input type="checkbox"/> druga: _____	<b>Rak trebušne slinavke</b> <input type="checkbox"/> BRCA1 <input type="checkbox"/> BRCA2 <input type="checkbox"/> druga: _____	<b>Druge neoplazme</b> <input type="checkbox"/> Sarkom in druge mehkativne tvorbe <input type="checkbox"/> Rak materničnega telesa <input type="checkbox"/> Rak prostate <input type="checkbox"/> Rak ledvic, nadl. žleze, neuroendok. tum. <input type="checkbox"/> Rak ščitnice <input type="checkbox"/> Maligne novotvorbe- neznane izvora
---	---	--	--	---	---	---

Napotni zdravnik (ime, šifra, ustanova, telefon): \_\_\_\_\_

Podpis napotnega zdravnika (štempiljka): \_\_\_\_\_

Datum prejema napotnice: \_\_\_\_\_

Datum prejema materiala: \_\_\_\_\_

IZPOLNI ODDELEK ZA MOLEKULARNO DIAGNOSTIKO

Prejel: \_\_\_\_\_

Prejel: \_\_\_\_\_

OPOZORILO: Dokumenti so obvladovani elektronsko. Veljavnost dokumenta preverite v aplikaciji GovernmentConnect. Samo za interno uporabo.

**IZPOLNI NAPOTNI ZDRAVNIK**

Podatki o bolniku

Klinična diagnoza bolnika zaradi katere je napoten na molekularno genetsko preiskavo

Podatki o testiranem tkivu:

- Vrsta vzorca in lokalizacija
- Številka biopsije
- Datum odvzema vzorca
- Ustanova, kjer je vzorec shranjen

Ime in priimek napotnega zdravnika, ustanove in oddelka

*Delovni nalog –ZZZS*

V primeru, da je napotni zdravnik izven OIL



# IZVID GENOTIPIZACIJE TUMORJEV JAJČNIKOV

## IZVID GENOTIPIZACIJE SOMATSKIH MUTACIJ IZ TUMORSKEGA TKIVA

**Priimek in ime:** \_\_\_\_\_ **Identifikacijska št. izvida:** \_\_\_\_\_  
**Datum rojstva:** \_\_\_\_\_ **Datum izvida:** \_\_\_\_\_  
**Št. popisa:** \_\_\_\_\_  
**Spol:** ženski

**Podatki o napotitvi na preiskavo**  
**Datum prejema napotitve:** \_\_\_\_\_  
**Napotni zdravnik:** \_\_\_\_\_  
**Diagnoza:** maligna neoplazma jajčnika (ovarja)  
**Razlog napotitve:** uvedba zdravljenja

**Preiskovani material**  
**Laboratorijska št. vzorca:** \_\_\_\_\_  
**Prejeto iz:** \_\_\_\_\_  
**Datum odvzema vzorca:** \_\_\_\_\_  
**Datum prejema vzorca:** \_\_\_\_\_  
**Vrsta vzorca:** \_\_\_\_\_  
**Vzorec odvzet iz:** \_\_\_\_\_  
**Številka blapsje:** \_\_\_\_\_  
**Prisotnost tumorskih celic:** 50 % v testiranem vzorcu

**Pri analizi smo uporabili sledeče metode:**  
**Ekstrakcija nukleinskih kislin:** MAGMAX FFPE RNA/DNA ULTRA KIT (Thermo Fisher)  
**Sekvenciranje NGS:** TruSight Oncology 500 DNA kit (Illumina); TSO500-DNA

### Rezultati:

#### KLINIČNO POMEMBNE RAZLIČICE

Gen/Fuzija:	Rezultat:	Različica	AF(%)	Učinkovina	Pričakovan odgovor
BRCA1	različica razreda I	c.1729G>T p.(Glu577*)	47.88	zaviralci PARP	občutljiv - verjetno odgovori na zdravljenje
Različice razreda I so različice z znanim kliničnim pomenom. Različica razreda I c.1729G>T p.(Glu577*) v genu BRCA1 povzroči nastanek prezgodnjega stop kodona ter posledično nastanek okrnjenega ali spremenjenega proteina. Po smernicah NCCN in ESMO so bolniki z rakom jajčnikov, prostate, dojke ali trebušne slinavke ter dokazano klinično pomembno različico v genih BRCA1 ali BRCA2 primerni za zdravljenje z zaviralci PARP proteinov (NCCN, 2020, 2021a, 2021b, 2021c; ESMO, 2020; Mosele et al., 2020). Dokazane klinično pomembne različice v zgoraj navedenih genih so lahko vzrok za okvaro homologne rekombinacije. Z uporabljenimi metodami ni možno ločiti somatskih od zarodnih različic. Zarodne patogene različice v genu BRCA1 so povezane s sindromom dednega raka dojke in/ali jajčnikov. V primeru, da klinična slika ustreza sindromu dednega raka dojke in/ali jajčnikov, je pacienta priporočljivo napotiti na posvet s specialistom klinične genetike.					
BRCA2	nemutiran				
Z genotipizacijo DNA smo dokazali klinično pomembne različice.					

#### DRUGE NAJDBE

Gen/Fuzija:	Rezultat:	Različica	AF(%)
TP53	različica razreda II	c.524G>A p.(Arg175His)	28.42
Različice razreda II so različice z možnim kliničnim pomenom. Različica razreda II c.524G>A p.(Arg175His) v genu TP53 povzroči zamenjavo aminokisliline ter posledično nastanek okrnjenega ali spremenjenega proteina. V tumorju detektirane patogene ali verjetno patogene različice v genu TP53 so pogosto somatskega izvora. Z uporabljenimi metodami ni možno ločiti somatskih od zarodnih različic. Zarodne patogene različice v genu TP53 so povezane s sindromom Li-Fraumeni. V primeru, da klinična slika ustreza sindromu Li-Fraumeni, je pacienta priporočljivo napotiti na posvet s specialistom klinične genetike.			

Ooenjen TMB necinonimnih različic, preračunan na eno mega bazo (1Mb), je 4 različice/Mb. Za izračun so upoštewane vse verjetno somatske različice razen globokointronskih in tihih (sinonimnih) različic.  
 Ooenjen TMB necinonimnih in sinonimnih različic, preračunan na eno mega bazo (1Mb), je 8 različic/Mb. Za izračun so upoštewane vse verjetno somatske različice razen globokointronskih.

#### PREISKOVANI GENI

AKT1, ARID1A, ATR, ATM, BARD1, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDH1, MLH1, MSH2, MSH6, NBN, NF1, NOTCH3, PALB2, PMS2, PTEN, RAD51C, RAD51D, STK11, BRAF, KRAS, PDGFRA, FOXL2, TP53, BAP1, BLM, CDK12, CHEK1, CHEK2, FANCA, FANCC, FANCD2, FANCF, FANCG, MRE11, ERCC1, SLX4

**Analizo izvedel:** \_\_\_\_\_ **Izvid avtoriziral:** \_\_\_\_\_ **Vodja Oddelka za molekularno diagnostiko:** \_\_\_\_\_

## IZVID GENOTIPIZACIJE SOMATSKIH MUTACIJ IZ TUMORSKEGA TKIVA

**Priimek in ime:** \_\_\_\_\_ **Identifikacijska št. izvida:** \_\_\_\_\_  
**Datum rojstva:** \_\_\_\_\_ **Datum izvida:** \_\_\_\_\_  
**Št. popisa:** \_\_\_\_\_  
**Spol:** ženski

**OPIS METOD**  
 Sekveniranje druge generacije (angl. Next Generation Sequencing, NGS) s kompletom TruSight Oncology 500 – DNA (Illumina) za tarčno sekvenciranje. Pri genotipizaciji zarodnih sprememb je zagotovljena >40x pokritost preiskovanih tarčnih regij, pri genotipizaciji somatskih sprememb pa z 250-kratna pokritost preiskovanih tarčnih regij za z 93,5% tarčnih regij. Na nivoju DNA so sekvencirani geni opisani v Tabeli TruSight Oncology 500 – DNA. Analiza podatkov (prilic nukleotidnih različic), ki so rezultat sekvenciranja knjižnic TruSight Oncology 500, je bila izvedena s programskim orodjem TruSight Oncology 500 Local App v1.3.1 (Illumina).

**OMEJITVE METOD**  
 V preiskovanih genih so lahko prisotne spremembe v regulatornih regijah ali v regijah, ki niso vključene v panel, ki jih ni možno zaznati z uporabljenim metodo. Prisotnost pseudogenov lahko zakrije detekcijo različic in velikih delecij/insercij v določenih genih. Prisotnost različic na mestih, kjer nalegajo primerji in GC-bogate regije v določenih genih lahko zmanjšajo detekcijo različic v tem genu.

Z metodo NGS je na nivoju DNA možno zaznati enonukleotidne različice (SNV), manjše delecije in insercije. Meja detekcije je 5% mutirane DNA v ozadju nemutirane genomske DNA. Občutljivost in specifičnost metode za zaznavanje SNV in manjših delecij in insercij z vsaj 5% alelo frekvenco v vzorcu sta 95% pri zagotovljeni pokritosti tarčnih regij.

#### DODATNE OPOMBE

Z uporabljenimi metodami ni možno ločiti somatskih različic od zarodnih različic. Mutacijski status se lahko razlikuje tako znotraj tumorja kot tudi med primarnim tumorjem in zasevikom. Negativen rezultat vzorca, ki vsebuje manj kot 30% tumorskih celic, ne izključuje prisotnosti somatskih mutacij. Glavne informacije o tarčnih regijah so v tabeli Seznam genov pri solidnih tumorjih na spletni strani: [https://www.onco-l.si/dejavnosti/zdravstvena\\_dejavnost/diagnosticna\\_dejavnost/oddelek\\_za\\_molekularno\\_diagnostiko/sporadicne\\_oblike\\_raka](https://www.onco-l.si/dejavnosti/zdravstvena_dejavnost/diagnosticna_dejavnost/oddelek_za_molekularno_diagnostiko/sporadicne_oblike_raka). Za naleganje in anotacijo je uporabljen referenčni človeški genom hg19. Spremembe so opisane v skladu z nomenklaturo HGVS v20.05. Številko 1 je označen 1. nukleotid start kodona ATG cDNA. Pri klasifikaciji različic preverimo baze podatkov OncoKB, MetaKB, gnomAD, Cosmic, ClinVar in druge. Nukleotidne različice so klasificirane v štiri razrede, glede na klinično pomembnost (LI et al., 2017). Na izvidu so navedene različice z znanim kliničnim pomenom (razred I), različice z možnim kliničnim pomenom (razred II) in različice nejasnega kliničnega pomena (VUS, razred III). Verjetno benigne različice in benigne različice (razred IV) niso navedene na izvidu, saj niso klinično pomembne.

**Literatura**  
 LI, M. M. et al. (2017) Standards and Guidelines for the Interpretation and Reporting of Sequence Variants in Cancer: A Joint Consensus Recommendation of the Association for Molecular Pathology, American Society of Clinical Oncology, and College of American Pathologists. J. Mol. Diagn. 19(1), pp. 4–23. doi: 10.1016/j.jmoldx.2016.10.002.

#### TruSight Oncology 500 - DNA.

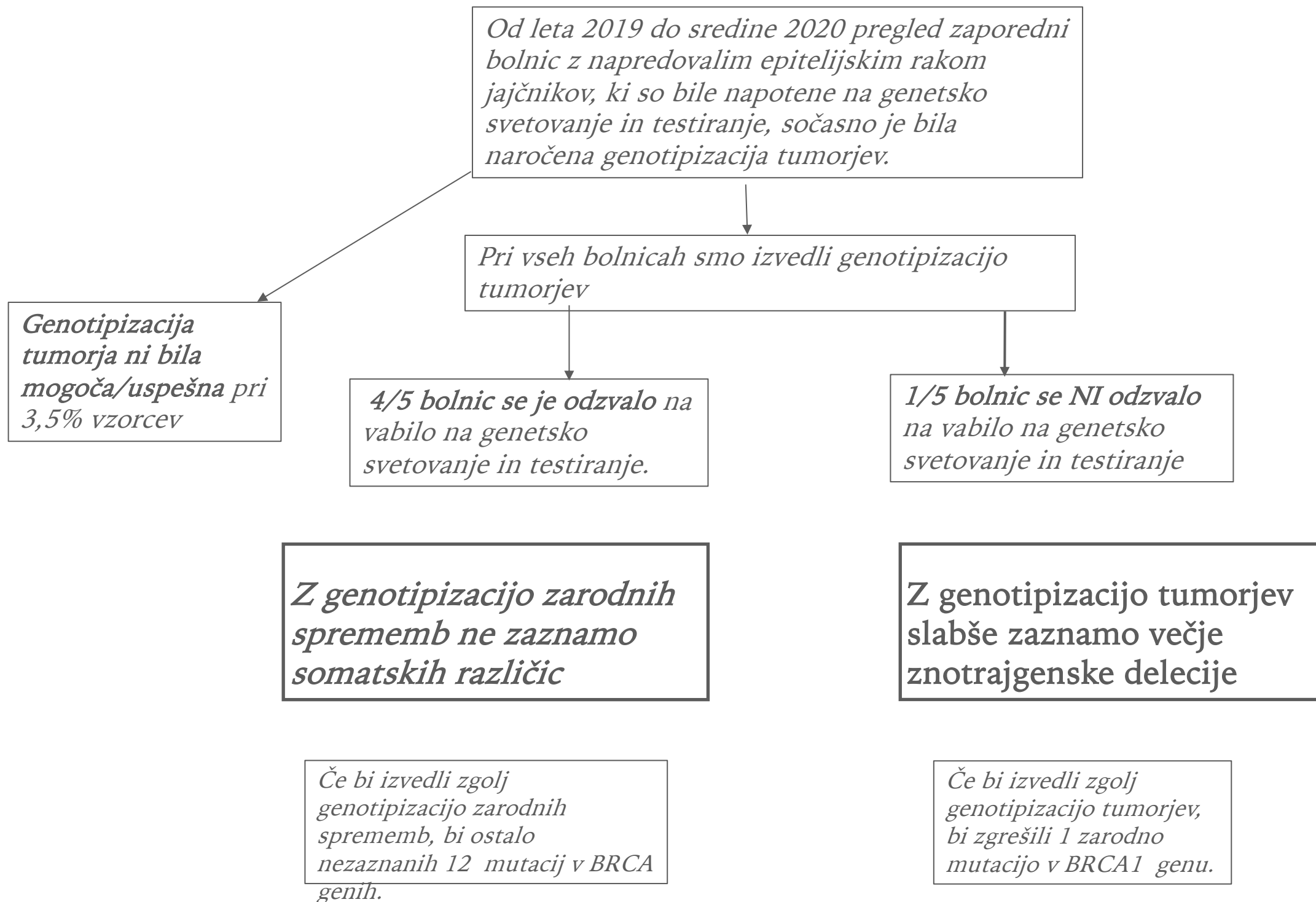
GEN	REFERENČNA SEKVENCA GENA	GEN	REFERENČNA SEKVENCA GENA	GEN	REFERENČNA SEKVENCA GENA	GEN	REFERENČNA SEKVENCA GENA	GEN	REFERENČNA SEKVENCA GENA
ABL1	LRG_7591	DIS3	NM_001126226.1	HST11HC	NM_005319.3	MUTYH	LRG_2201	REL	NM_002006.2
ABL2	NM_001136000.2	DNAJB1	NM_006146.1	HST11HSD	NM_021063.3	MYB	NM_001130172.1	RET*	LRG_5181
ACVR1B	NM_001106.4	DNMT1	LRG_3621	HST11HSA	NM_002929.2	MYC*	NM_002467.4	RFXWD2	NM_001001740.2
ACVR1B	NM_004302.4	DNMT3A	LRG_4581	HST11HBB	NM_002937.3	MYCL1*		RFBP	NM_00614.3
AKT1	LRG_7211	DNMT3B	LRG_5611	HST11HCC	NM_002931.2	MYCN*	NM_006376.4	RHOA	LRG_10691
AKT2*	NM_001626.4	DOT1L	NM_024462.2	HST11HDD	NM_002930.4	MYO8B	LRG_15711	ROCTO*	NM_152796.3
AKT3	NM_006465.4	EGF3	NM_001240076.2	HST11HDE	NM_002932.2	MYO11	NM_004476.4	RIT1	NM_001296000.1
AKR*	LRG_4881	EGFR*	NM_003597.3	HST11HDF	NM_021015.2	NAB2	NM_006967.3	RNF43	LRG_10281
ALOX12B	LRG_12581	EGFL7	NM_016215.4	HST11HGG	NM_002934.2	NBN	LRG_15811	ROST	LRG_36911
ANKRD11	NM_001266102.1	EGFR*	LRG_3081	HST11HGH	NM_002935.2	NCOA3	NM_001174067.1	RP59CA4	NM_001006844.1
ANKRD26	LRG_8051	EPHA2	NM_001412.3	HST11HGI	NM_002933.2	NCOA1	NM_001104036.1	RP59CB1*	NM_001272431.1
APC	LRG_1301	EPHA2	NM_001267.3	HST11HJJ	NM_002935.2	NEGR1	NM_173800.2	RP59CB2*	NM_002952.2
APC*	LRG_2541	EPHA4	NM_001130676.1	HST11HKA	NM_001009464.2	NF1	LRG_2141	RPTOR	NM_001163004.1
ARAF	NM_001266106.1	EMLA	NM_001146076.1	HST11HKB	NM_001009464.2	NF2	LRG_5111	RUNX1	LRG_4621
ARFP1	NM_001134796.2	EP300	NM_001426.3	HST11HKL	NM_001123375.2	NFE2L3	NM_001145412.2	RUNX1T1	NM_001166626.1
ARID1A	LRG_8751	EPCAM	LRG_2191	HST11HLM	NM_002932.2	NFKB2A	LRG_811	RYBP	NM_012234.5
ARID1B	LRG_8611	EPHA3	NM_006233.5	HLA-A	NM_001242796.1	NRG1	NM_001079982.2	SDHA	LRG_3191
ARID2	NM_152941.2	EPHA5	NM_004433.5	HLA-B	NM_009914.6	NRG1	NM_001263339.1	SDHA2	LRG_5191
ARID3B	NM_001244530.1	EPHA7	NM_004440.3	HLA-C	NM_002117.5	NOTCH1	NM_017617.3	SDHB	LRG_3161
ASXL1	LRG_6301	EPHB1	NM_004441.4	HNF1A	LRG_8221	NOTCH2	NM_004403.3	SDHC	LRG_3171
ASXL2	NM_016263.4	EPHB2*	NM_004442.2	HNRNPK	NM_002140.3	NOTCH3	NM_004405.2	SDHD	LRG_311
ATM*	LRG_1361	ERBB3*	LRG_3091	HOUY13	LRG_7711	NOTCH4	NM_004957.3	SETBP1	LRG_11501
ATR	NM_001164.3	ERBB4	NM_006236.2	HRAS	LRG_5091	NPM1	LRG_4691	SETD2	LRG_7751
ATRX	LRG_11501	ERCC1*	NM_202001.2	HSD11B1	NM_000862.2	NRAS*	LRG_921	SPB1	LRG_6241
ATRXA	NM_002600.2	ERCC2*	LRG_4611	HSP90AA1	NM_001017963.2	NRG1*	NM_004406.3	SPB3	LRG_6211
ATRXB	NM_001266104.1	ERCC3	LRG_4621	ICOSLG	NM_015269.4	NRG1	LRG_5121	SPG1A	LRG_1061
AVIN1	NM_002932.3	ERCC4	LRG_4631	IGF1	NM_002167.4	NTRK1	LRG_2611	SPQ1	NM_018130.2
AVIN2	LRG_2661	ERCC5	LRG_4641	IDH1	NM_002956.2	NTRK2	NM_001001067.1	SLIT2	NM_004757.1
AZL	NM_001270999.1	ERG	NM_00245426.1	IDH2	NM_002156.2	NTRK3	NM_001001196.2	SLX4	LRG_5031
BSM	LRG_12191	ERF1	NM_018246.3	IFNG1	LRG_481	NUP93	NM_001042776.1	SMAD3	NM_001030693.3
BAP1	NM_004696.3	ESR1*	LRG_3521	IGF1	NM_000618.3	NUM1	NM_175741.1	SMAD3	NM_001148102.1
BARD1	NM_004469.2	ETV1	NM_00114320.1	IGF1R	LRG_12691	PAK1	NM_001129620.1	SMAD3A	LRG_3181
BRCA1	NM_001127243.2	ETV1	NM_001162147.1	IGF2	LRG_102111	PAK3	NM_001129186.1	SMARCA4	LRG_8781
BCL10	LRG_12101	ETV4	NM_001079675.2	INSR	NM_001193221.1	PAK7	NM_002041.3	SMARCB1	LRG_5201

➤ Ne ločimo med somatskimi in zarodnimi spremembami

Pomen napotitve na genetsko svetovanje



# GENOTIPIZACIJA ZARODNIH RAZLIČIC VS. GENOTIPIZACIJA TUMORJEV





## POVZETEK

- ▶ Genotipizacijo pri bolnicah z rakom jajčnikov izvajamo za določanje zarodnih in somatskih sprememb
- ▶ Določamo spremembe, ki napovedujejo ogroženost za rak jajčnikov (genetsko svetovanje)
- ▶ Določamo spremembe, ki napovedujejo odgovor na zdravljenje
- ▶ Osnovna metoda NGS



