

## **Mejno maligni tumorji jajčnikov: individualizacija obravnave**

### **Borderline ovarian tumors: individual approach to treatment**

Maja Pakiž

#### **Izvleček**

Mejno maligni tumorji jajčnika so tumorji z odlično prognozo, ki so v veliki večini primerov ob postavitvi diagnoze omejeni na jajčnik. Tretjina žensk je ob postavljeni diagnozi mlajša od 40 let, vrh obolenja je v starosti med 40 in 50 let, ko so ženske še predmenopavzne. Klasično zamejitveno kirurško zdravljenje zajema odstranitev obeh jajčnikov, jajcevodov in maternice, biopsije periotoneja, izpirke in omentektomijo, ter je tako povezano s prehodom v pomenopavzo ter nezmožnostjo zanositve. Raziskave in retrospektivni pregledi različnih kliničnih praks so pokazali, da je lahko bolj konzervativni pristop z ohranitvijo jajčnika tudi sprejemljiv, saj ne poslabša preživetja, je pa lahko povezan s potrebo po več operativnih posegih. Predoperativna slikovna diagnostika in natančen pojasnilni posvet z obolelo žensko je nujna osnova za učinkovito in varno individualizacijo pristopa k zdravljenju, ki se naj zato izvaja v centru z ustreznim znanjem in izkušnjami.

**Ključne besede:** mejno maligni tumorji jajčnika, operativno zdravljenje, ohranitev reproduktivne sposobnosti

## Uvod

Mejno maligni tumorji jajčnika predstavljajo približno 15 % vseh neoplazem jajčnika, ocenjena incidenca je okoli 5 na 100000 žensk na leto. V Sloveniji letno zbolijo 70 žensk. Približno 70 % tumorjev, ki se jih poimenuje tudi s terminoma "atipični proliferativni tumorji" in "tumorji nizkega malignega potenciala", je ob postavitvi diagnoze omejenih na en ali oba jajčnika. Prognoza je odlična, z nad 95 % pet- in desetletnim preživetjem za stadij I ter nad 70 % za stadij IV.

Daleč najpogostejši so serozni mejno maligni tumorji (70 %), ki so v polovici primerov obojestranski, sledijo jim mucinozni (10 %), ostali pa so zelo redki (endometrioidni, svetlocelični, prehodnocelični/Brennerjev tumor).

Predoperativno postavimo sum na mejno maligne tumorje z upoštevanjem klinične slike in navadno ultrazvočnega pregleda rodil, ki je prva slikovna preiskava, uporabljena v ginekologiji. Mejno maligni tumorji nimajo zanesljivo tipičnih sprememb na ultrazvočni sliki, s katerimi bi lahko nedvoumno postavili diagnozo. Svetuje pa se, da se v največji možni meri poskusi postaviti predoperativno diagnozo vsaj v smislu, ali gre za jasno benigne spremembe, jasno maligno spremembe in spremembe, pri kateri se ne da izključiti maligne ali mejno maligne komponente. To omogoča več različnih predoperativnih orodij, kot so ginekološki ultrazvočni pregled pri specializiranem ginekologu, različna mednarodna IOTA orodja in druga.

## Patogeneza

Sodobna dognanja kažejo, da imamo v sklopu klasično poimenovane bolezni "rak jajčnika" dve različni vrsti bolezni, glede na patogenezo, ki jo povzemamo na podlagi morfoloških značilnosti, imunohistokemičnih barvanj in melokularno genetskih raziskav. Tip I malignih tumorjev na jajčniku so serozni karcinom nizke stopnje malignosti, endometrioidni karcinom nizke stopnje malignosti, svetlocelični, mucinozni in Brennerjev maligni tumor. Le-ti nastanejo na površini jajčnika potem, ko se epitelij iz jajcevoda, endometrija ali cerviksa ob menstruacijah naseli na površino jajčnika, sledi nastanek cističnih cistadenomov. V teh cistah pa se lahko pojavi atipija celic brez invazije (mejno maligni tumorji), kasneje v karcinogenezi pa se lahko pojavi invazija. Benigni cistadenomi so tako prva stopnja v tem poteku, mejno maligni tumorji pa predstavljajo predrakavo spremembo na poti do invazivnega karcinoma tipa I. Vse naštetje stopnje imajo načeloma počasen potek in odlično prognozo, tudi invazivni karcinomi so ob postavitvi diagnoze praviloma omejeni in imajo še vedno dobro prognozo. Za razliko od tipa II, seroznih karcinomov visoke stopnje malignosti, ki so praviloma ob diagnozi razsejani, imajo slabo prognozo, njihova predrakava sprememba pa je tako imenovani STIC na seroznem epiteliju jajcevodov, ki se nato hitro naseli na jajčniku in peritoneju. Ti nimajo patogenetske povezave z mejno malignimi tumorji.

## Osnovno zdravljenje mejno malignih tumorjev jajčnika

Osnovno zdravljenje mejno malignih tumorjev sledi priporočilom za zdravljenje raka jajčnika na splošno. To pomeni, da se svetuje odstranitev obeh jajčnikov, maternice, omentuma, svetujejo se biopsije peritoneja in izpirki. Le rutinske odstranitve retroperitonealnih bezgavk se opustijo, ker so zasevki v njih izjemno redki, poleg tega pozitivne bezgavke ne poslabšajo preživetja, se pa seveda odstrani klinično ali slikovno spremenjene bezgavke. Načeloma se svetuje takšen poseg narediti preko mediane laparotomije. Kadar s slikovno diagnostiko posumimo na mejno maligne tumorje ali invazivni karcinom, se je v določenih okoliščinah smiselno odločiti za medoperativno hitro patohistološko oceno tumorja (vsem znan zmrzli rez). Namen celovitega kirurškega posega je dvojen. Prvič, na ta način je verjetnost ponovitve bolezni najnižja. In drugič, postavitev stadija bolezni je na ta način najbolj natančna.

## Zakaj potreba in izvedljivost individualnega zdravljenja?

Ena tretjina žensk ob postavitvi diagnoze je mlajših od 40 let. Celovit klasični kirurški poseg pri njih pomeni nezmožnost zanositve. Prav tako je celovit kirurški poseg pri ženskah pred nastopom menopavze povezan s kirurškim nenadnim prehodom v menopavzo in s tem povezanimi težavami. Po drugi strani je to obsežen poseg, ki je lahko povezan z večjim tveganjem za zaplete pri ženskah, ki imajo več kroničnih soobolenj, še posebej, če so le-ta neurejena.

Kot rečeno, so mejno maligni tumorji v veliki večini primerov ob diagnozi omejeni na jajčnike. Tudi če so razširjeni v obliki implantov po peritoneju ali omentumu, ti implanti niso invazivni (če so, po novi klasifikaciji to ni več mejno maligni tumor). Tumorji so počasi rastoči in imajo odlično prognozo.

Raziskave in retrospektivni pregledi kliničnih praks so s časom pokazali, da je tudi bolj konzervativni pristop k zdravljenju, še vedno povezan z odličnim preživetjem, čeprav se poveča verjetnost ponovitve bolezni. V veliki večini primerov se namreč bolezen ponovi v obliki mejnomalignega tumorja ali neinvazivnih impantov, ki so obvladljivi kirurško.

Če povzamemo, je verjetnost ponovitve mejno malignih tumorjev po celoviti klasični operaciji okoli 1-2 %, po odstranitvi prizadetega jajčnika z jajcevodom okoli 5-7 % in po odstranitvi samo tumorja, okoli 30 %. To velja tudi za bolj napredovale stadije bolezni. Vpliva na slabše preživetje pa praktično ni. Z bolj konzervativnim pristopom se poveča le število potrebnih operativnih posegov.

Z razvojem laparoskopskih posegov se je pojavila tudi možnost, da se celovita operacija naredi laparoskopsko. Tovrstni pristop je v primerjavi z laparotomijo, povzeto po podatkih za benigno patologijo, povezan z boljšim kozmetičnim rezultatom, s krajšo hospitalizacijo in hitrejšim okrevanjem, z manj zgodnjih zapletov. Ni prospektivnih randomiziranih ali obzervacijskih raziskav prav za mejnomaligne tumorje, retrospektivni pregledi pa nakazujejo, da bi lahko bilo pri laparoskopskem posegu več razlitij cističnih delov tumorjev in manj celovitih posegov za postavitev stadija bolezni. Ni pa jasno, ali ima to in sam laparoskopski pristop, dejansko vpliv na onkološki izhod.

## **Kako optimalno izvesti individualni pristop k zdravljenju mejno malignih tumorjev jajčnika?**

Ženska se naj v prvi vrsti obravnava v centru, kjer imajo veliko izkušenj z zdravljenjem ovarijskih tumorjev.

Vsaka ženska z ovarijskim tumorjem, pri kateri UZ pregled in/ali biokemični izvidi nakazujejo, da ne gre za jasno benigno spremembo na jajčniku, bi morala optimalno imeti že pred operativnim posegom narejene slikovne preiskave za postavitve slikovnega stadija bolezni (običajno sta prvi preiskavi CT abdomna in prsnega koša). Slikovni stadij tumorja, ki ni jasno benigni, omogoča boljše predoperativno načrtovanje in svetovanje ženski.

Zelo pomembno je, da se ženski natančno razloži narava bolezni in se jo aktivno vključi v odločitve že pred operativnim posegom. Od tega je odvisen pristop k posegu in smiselnost zmrzlega reza. Če zboli ženska, ki ne želi ohranitve reproduktivne sposobnosti ali je pomenopavzna in sama po natančni razlagi želi celovit poseg, ki je onkološko najbolj varen in zanesljiv, je recimo smiselno narediti načrt za zmrzli rez in glede na ta izvid širok operativni poseg. Če po drugi strani zboli ženska, ki je mlada, še ni rodila, pa na primer zmrzli rez ni nujno smiselni, saj se lahko po pogovoru in pojasnitvi že predoperativno odločimo za povsem konzervativni pristop in luščenje tumorja, ob zavedanju, da je verjetnost ponovitve visoka (30 %), vendar ne ogrozi življenja, pomeni samo potrebo po ponovnem operativnem posegu. Ob tem se seveda vseeno zdi smiselno, da poseg naredi izkušen onkološki ginekolog, saj se vseeno svetuje narediti biopsije peritoneja in omentuma ter izpirke in odstranitve vseh na oko vidnih lezij. Seveda je možnih zelo veliko različnih scenarijev. Če torej naredimo dobro in celovito predoperativno diagnostiko ter natančen posvet z žensko pred prvim operativnim posegom, na ta način zmanjšamo verjetnost potrebe po več operativnih posegih en za drugim. Ali pa se za njih zavestno in s privolitvijo odločimo vnaprej.

Če obstaja želja po ohranitvi reproduktivne sposobnosti, je seveda potrebno predoperativno svetovanje pri specialistu reproduktivne medicine, ki naj bo član konzilija. Individualno se je smiselno pogovoriti o predoperativnem shranjevanju jajčnih celic ali zarodkov.

Laparoskopski pristop je fizično izvedljiv skoraj vedno, vključno s celovito operacijo za postavitve stadija, v kolikor ne gre za fizične ovire zaradi velikosti tumorjev in implantov. Zaenkrat ni podatkov o onkološkem izhodu, je pa zaradi narave bolezni malo verjetno, da bi bil pomemben vpliv. O izvedljivosti posega laparoskopsko ali preko laparotomije najbolj učinkovito seveda odloča izkušen onkološki ginekolog.

Tudi sledenje po zdravljenju mora biti individualizirano, saj je odvisno od vrste posega, ki smo ga izbrali. Osnovna strategija spremljanja temelji na tem, da gre za počasi rastoče tumorje, ki se, če se ponovijo, načeloma zdravijo kirurško. Zato je najbolj smiselno sledenje s slikovnimi preiskavami, ki jih izberemo glede na vrsto posega. Sledenje se svetuje dlje časa, čeprav je večina ponovitev sicer v prvih nekaj letih po diagnozi, se lahko ti tumorji ponovijo tudi po več kot 10 letih. Tudi odločitev o tem, ali se naj po zaključku rojstev otrok, odstrani jajčnike in maternico, je individualna.

**Literatura:**

1. Kurman RJ, Le-Ming Shih. Molecular pathogenesis and extraovarian origin of epithelial ovarian cancer. Shifting the paradigm. *Hum Pathol* 2011;42(7):918-931.
2. Rak v Sloveniji 2018. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije, 2021.
3. Vasconcelos I, Mendes Sousa M. Conservative surgery in ovarian borderline tumours: A meta-analysis with emphasis on recurrence risk. *Eur J Cancer* 2015;51:620-631.
4. Suh-Burgmann E. Long-term outcomes following conservative surgery for borderline tumor of the ovary: a large population-based study. *Gynecol Oncol* 2006;103:841.
5. Ayhan A, Celik H, Taskiran C, et al. Oncologic and reproductive outcome after fertility-saving surgery in ovarian cancer. *Eur J Gynaecol Oncol* 2003;24:223.
6. Darai E, Fauvet R, Uzan C, et al. Fertility and borderline ovarian tumor: a systematic review of conservative management, risk of recurrence and alternative options. *Hum Reprod Update* 2013;19:151.
7. Salani R, Khanna N, Frimer M, et al. An update on post-treatment surveillance and diagnosis of recurrence in women with gynecologic malignancies: Society of Gynecologic Oncology (SGO) recommendations. *Gynecol Oncol* 2017; 146:3.