

Priprava novih priporočil za obravnavo bolnic z rakom jajčnikov, jajcevodov in primarnim peritonealnim seroznim rakom v Sloveniji

Nina Kovačević

Izvleček

V sodelovanju z vsemi tremi terciarnimi centri v Sloveniji (Onkološki inštitut Ljubljana, UKC Ljubljana in UKC Maribor) so v letu 2022 nastala prenovljena priporočila za obravnavo bolnic z rakom jajčnikov, jajcevodov in primarnim peritonealnim seroznim rakom.

Priporočila temeljijo na soglasju avtorjev o najsodobnejših ukrepih odkrivanja, zdravljenja in sledenja bolnic z rakom jajčnikov, jajcevodov in primarnega peritonealnega seroznega raka v Sloveniji. Zapisana priporočila so zgolj usmeritev, o nadaljnjih ukrepih odloča lečeča zdravnica oziroma zdravnikom v skladu s kliničnimi anamnestičnimi podatki, v soglasju z bolnico ter v skladu s sodobnimi načeli obravnave. Odločitev, kako obravnavati posamezno bolnico, je pravica in odgovornost zdravnice oziroma zdravnika, ki jo spremlja in zdravi.

Uvod

Rak jajčnikov je najpogostejši vzrok smrti pri ženskah, ki zbolijo za ginekološkimi raki. Ocenjujemo, da v svetu letno za rakom jajčnikov zbolijo več kot 310.000 žensk, dve tretjini med njimi v visoko razvitih državah. V obdobju 2014–2018 je v Sloveniji povprečno letno za rakom jajčnikov zbolelo 150 žensk (14,4/100.000), umrlo pa 145 (13,9/100.000). Za rakom jajčnikov in jajcevodov zbolele ženske v vseh starostnih obdobjih, bolezen pa je pogostejša po 50. letu. Več kot polovico bolnic odkrijemo v starosti 50–75 let, v zadnjih 15 letih se opazno zvišuje delež bolnic, ki so ob diagnozi starejše od 75 let. Bolnice z mejno malignimi tumorji zbolele po 75. letu, deleža zbolelih pred 50. letom in po njem pa sta podobna in se s časom značilno ne spreminjata.

Približno tri četrtine bolnic ima bolezen odkrito v razsejanem stadiju. Za večino obolelih z napredujočim rakom je bolezen usodna. Razlog za to je slaba prepoznavnost bolezni v zgodnjih stadijih, ko je zdravljenje učinkovito.

V Sloveniji na žalost še vedno nimamo programa za zgodnje odkrivanje raka jajčnikov in bolezen je pri večini bolnic (pribl. $\frac{3}{4}$ vseh obolelih) odkrita v napredujočih stadijih, ko je prognoza slaba.

Poznavanje zgodnjih znakov bolezni je tako pri zdravnikih kot pri ženskah pomanjkljivo, posledično sta diagnostična pot in tudi triažiranje obolelih v ustrezno usposobljeno zdravstveno ustanovo pogosto napačna.

Diagnozo postavimo po opravljenih ustreznih diagnostičnih preiskavah, potrdimo pa s patohistološko diagnozo. Do 90 % rakov jajčnikov je epitelijskega izvora, drugi so redki. Temeljni način zdravljenja je kirurški poseg, katerega namen je odstraniti bolezen v celoti in doseči stanje brez makroskopskega ostanka. Sledi sistemsko zdravljenje, obsevanje pa pri zdravljenju raka jajčnikov za zdaj ne igra pomembne vloge. Rak jajčnikov glede na obseg bolezni in razširjenost razvrstimo v štiri stadije FIGO (Fédération Internationale de Gynécologie Obstétrique), kar omogoča določitev optimalne terapije za vsako bolnico in napoved izida bolezni. Uporablja se tudi klasifikacija TNM (T = velikost ali razširitev primarnega tumorja, N = prizadetost regionalnih bezgavk, M = prisotnost ali odsotnost oddaljenih metastaz). Obe klasifikaciji sta mednarodno dogovorjeni in omogočata med- sebojno primerjavo rezultatov zdravljenja.

Zdravljenje raka jajčnikov je dokazano najuspešnejše v specializiranih ustanovah z dobro usposobljenimi ginekološko-onkološko usmerjenimi specialisti. Tako je v sodelovanju z vsemi tremi terciarnimi centri v Sloveniji (Onkološki inštitut Ljubljana, UKC Ljubljana in UKC Maribor) so v letu 2022 nastala prenovljena priporočila za obravnavo bolnic z rakom jajčnikov, jajcevodov in primarnim peritonealnim seroznim rakom.

Priporočila temeljijo na soglasju avtorjev o najsodobnejših ukrepih odkrivanja, zdravljenja in sledenja bolnic z rakom jajčnikov, jajcevodov in primarnega peritonealnega seroznega raka v Sloveniji. Zapisana priporočila so zgolj usmeritev, o nadaljnjih ukrepih odloča lečeča zdravnica oziroma zdravnikom v skladu s kliničnimi anamnestičnimi podatki, v soglasju z bolnico ter v skladu s sodobnimi načeli obravnave. Odločitev, kako obravnavati posamezno bolnico, je pravica in odgovornost zdravnice oziroma zdravnika, ki jo spremlja in zdravi.

Prvi del priporočil je sestavljen iz algoritmov, drugi del pa predstavlja pojasnilo k smernicam.

Algoritmi

Algoritmi so razdeljeni na štiri dele.

Prvi del predstavi začetno obravnavo, kjer so poudarjene osnovne preiskave, nadaljne preiskave in pomen diagnostične operacije. Natančneje je opredeljeno mesto ekspertnega ultrazvoka in IOTA enostavnih pravil in ANDEX model.

Drugi del algoritmov je namenjen prvemu zdravljenju. In sicer kako postopamo pri naključno odkritev raku s predhodno operacijo. Nato so navedene možnosti primarnega kirurškega zdravljenja, kjer ima še vedno vodilno mesto laparotomija. Zdravljenje je prav tak različno glede na patohistološki podtip in stadij bolezni. Največ sprememb v primerjavi s priporočili iz leta 2016 je na področju sistemskega zdravljenja in tarčnih zdravil.

Tretji del algoritmov opisuje spremljanje po zaključenem zdravljenju. Pregledi so na vaske 4 mesece prvi dve leti, na 6 mesecev do 5 let in po 5 letih 1x letno.

Četrty del algoritmov se nanaša na zdravljenje ponovitve bolezni. Posebej so poudarjeni dejavniki, ki jih je potrebno upoštevati, ko se odločamo kako ukrepati, ob ponovitvi bolezni. Če gre zgolj za biokemično ponovitev odložimo zdravljenje do radioloških ali kliničnih znakov bolezni. Če pa je prisotna radiološka in/ali klinična ponovitev bolezni pa tehamo med možnostjo radikalne operacije, sistemskim zdravljenjem ali zgolj paliativni podpornim zdravljenjem. Obsevanje pri raku jajčnikov, jajcevodov in primarni peritonealnem seroznem rakom ima svoje mesto zgolj kot paliativno zdravljenje v primeru metastaske bolezni z namenom lajšanja simptomov ali kot 'reševalno obsevanje' v primeru lokaliziranega ostanka bolezni.

Pojasnilo k smernicam

V primerjavi s priporočili iz leta 2016 je dodano poglavje o molekularni diagnostiki raka jajčnikov, jajcevodov in primarnega peritonealnega serznega raka.

Večina rakov jajčnikov je sporadičnih, manjši delež uvrščamo med dedne oblike, ki se navadno pojavljajo v sklopu sindroma dednega raka dojke in jajčnikov ter sindromov Lynch in Peutz-Jeghers. Za sindrom dednega raka dojke in jajčnikov so značilne zarodne (germinalne) patogene ali verjetno patogene različice (PR/VPR) v genih BRCA 1 in BRCA 2, za sindrom Lynch v genih MSH2, MLH1, MSH6, PMS2 in EPCAM ter za sindrom Peutz-Jeghers v genu STK11. V skladu s smernicami NCCN imajo povečano tveganje za razvoj raka jajčnikov osebe s PR/VPR v genih: BRCA 1, BRCA 2, BRIP1, EPCAM, MSH2, MLH1, MSH6, PALB2, PMS2, RAD51C in RAD51D.

Ob potrditvi diagnoze raka jajčnikov, jajcevodov ali PPSC je treba bolnico napotiti na genetsko svetovanje in testiranje (če tega nima že opravljenega). Po priporočilih evropskega združenja za ginekološko onkologijo in evropskega združenja internističnih onkologov (ESGO-ESMO) in ameriškega združenja za klinično onkologijo (ASCO) je testiranje za zarodne različice v genih BRCA 1 in BRCA 2 ter drugih genih, povezanih z dednimi raki jajčnikov, nujno pri vseh bolnicah z epiteljskim rakom jajčnikov, ne glede na klinične značilnosti tumorjev ali družinsko anamnezo.

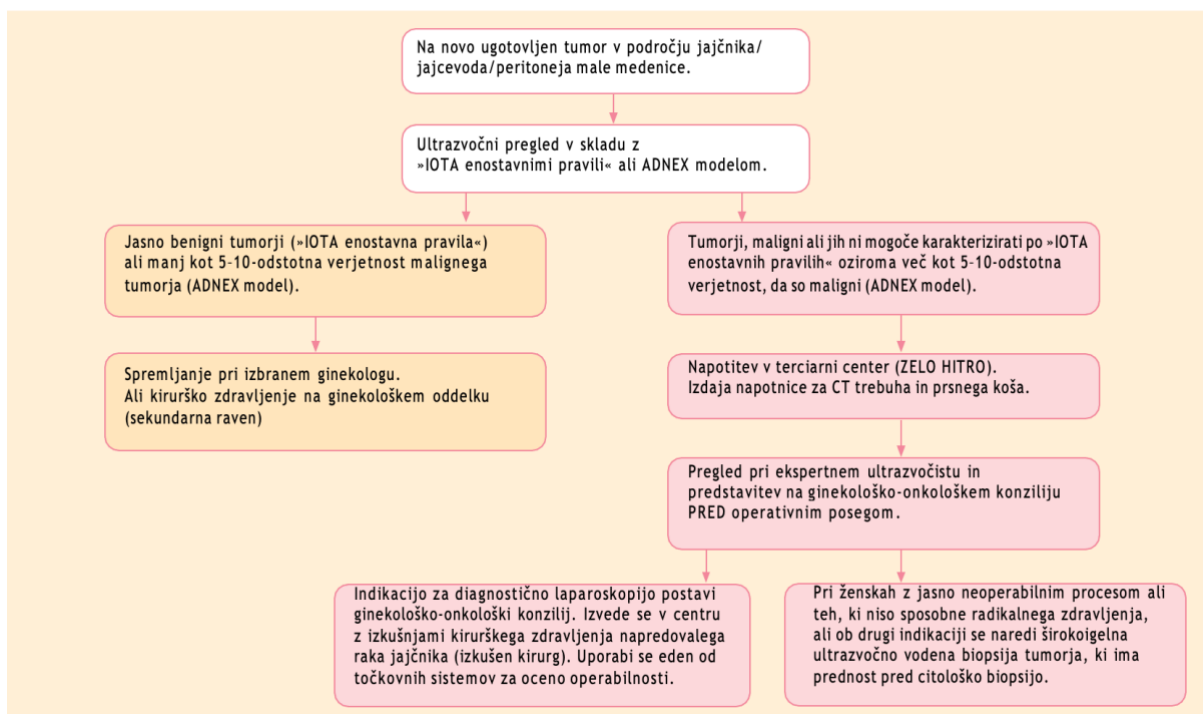
Izvid genetskega testiranja je lahko pomemben za načrtovanje zdravljenja in ga zato priporočamo vsem bolnicam z epiteljskim nemucinoznim rakom jajčnikov. Testiranje je upravičeno tudi glede na sorazmerno velik delež dedno obremenjenih posameznic med bolnicami z epiteljskim rakom jajčnikov.

Kljub napredku diagnostične medicine učinkovitega presejalnega testa za zgodnje odkrivanje raka jajčnikov ne poznamo. Edini učinkovit ukrep za bolj ogrožene posameznice je preventivna kirurgija (tubektomija in ovariektomija), ki se opravi navadno po zaključku rodne dobe (priporočilo se izda v odvisnosti od okvarjenega gena, družinske anamneze in v okviru mnenja Konzilija multidisciplinarnega tima za onkološko genetsko svetovanje). Tubektomija po končani rodni dobi se za zdaj ne uvršča med z dokazi podprte ukrepe za zmanjševanje ogroženosti raka jajčnikov pri bolj ogroženih. Potekajo pa klinične raziskave, ki proučujejo uspešnost tubektomije

po končani reprodukciji z odloženo ovariektomijo pri 50. letih. Trenutno še ni jasno, ali so po tubektomiji ženske še vedno ogrožene za epitelijski rak jajčnikov.

Pojasnila k smernicam imajo v letu 2022 večji poudarek tudi na ustrezni postavitvi diagnoze. Pravilna karakterizacija na novo ugotovljenih tumorjev na področju jajčnikov, jajcevodov in peritoneja male medenice je zelo pomembna za načrtovanje pravilnega zdravljenja in mora biti narejena pred kakršnimkoli operativnim posegom. Ženske s tumorji jajčnikov, jajcevodov ali peritoneja, za katere obstaja tveganje, da so maligni, morajo biti obravnavane v centrih za ginekološko onkologijo. Ženske z benignimi tumorji pa so po drugi strani lahko obravnavane tudi na sekundarni ravni ali celo spremljane konzervativno na primarni ravni.

Priporočen algoritem obravnave žensk s tumorjem jajčnikov/jajcevodov/peritoneja male medenice



Pri kirurškem zdravljenju večjih sprememb v primerjavi s priporočili iz leta 2016 ni, se pa še vedno poudarja zlati standard kirurškega pristopa per laparotomiam. ERAS (Enhanced Recovery After Surgery) bi moral biti del standardne oskrbe v vsaki ustanovi, ki se ukvarja z obravnavo bolnic z rakom jajčnikov, jajcevodov in primarnim peritonealnim rakom.

Največ sprememb in novosti je na področju systemskega zdravljenja raka jajčnikov, jajcevod in primarnega peritonealnega seroznega raka.

Primarno systemsko zdravljenje sestoji iz pooperativnega systemskega zdravljenja, predoperativnega systemskega zdravljenja in vzdrževalnega zdravljenja.

Systemsko zdravljenje predstavlja temeljno zdravljenje makroskopsko vidne ponovitve bolezni. V nadaljevanju zbornik je prispevek ki natančno in podrobno razloži vlogo PARP inhibitorjev pri raku jajčnikov.

Zaključek

Osnovni namen priporočil je izboljšati kakovost oskrbe žensk z rakom jajčnikov, jajcevodov in primarnim peritonealnim rakom in zmanjšati obolenost in umrljivost za to boleznijo.

Literatura

1. Kovačević N, Šegedin B, Merlo S, ur. Priporočila za obravnavo bolnic z rakom jajčnikov, jajcevodov in s primarnim peritonealnim seroznim rakom v Sloveniji. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, 2022.
2. Zobec Logar HB, Smrkolj Š, Merlo S, ur. Smernice za obravnavo bolnic z rakom jajčnikov, jajcevodov in s primarnim peritonealnim seroznim rakom v Sloveniji. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, 2016.
3. Colombo N, Sessa C, du Bois A, Ledermann J, McCluggage WG, McNeish I, Morice P, Pignata S, Ray-Coquard I, Vergote I, Baert T, Belaroussi I, Dashora A, Olbrecht S, Planchamp F, Querleu D, on behalf of the ESMO–ESGO Ovarian Cancer Consensus Conference Working Group. ESMO–ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease. *Int J Gynecol Cancer* 2019; 29: 728–60.