

ZBORNİK ZNANSTVENIH PRISPEVKOV

GINEKOLOŠKI SIMPOZIJ

**RAK JAJČNIKOV
PONO VNO NEKAJ NOVEGA**

Ljubljana, 19. oktober 2023



ONKOLOŠKI INŠTITUT
INSTITUTE OF ONCOLOGY
LJUBLJANA

Ginekološki simpozij: Rak jajčnikov – ponovno nekaj novega

Zbornik znanstvenih prispevkov

Urednika: doc. dr. Nina Kovačević, dr. med., doc. dr. Sebastjan Merlo, dr. med.

Recenzija: doc. dr. Gašper Pilko, dr. med.

Organizatorja: doc. dr. Nina Kovačević, dr. med. in doc. dr. Sebastjan Merlo, dr. med.

Strokovni odbor: Katja Kogovšek, dr. med., Maja Ravnik, dr. med.

Izdajatelj: Onkološki inštitut Ljubljana

Ljubljana, 19. oktober 2023

Publikacija je brezplačno dostopna na spletnih straneh Onkološkega inštituta Ljubljana

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

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

COBISS.SI-ID 170509059

ISBN 978-961-7029-69-7 (PDF)

AVTORJI (po abecednem redu)

prof. dr. Borut Kobal, dr. med., UKC Ljubljana

asist. Katja Kogovšek, dr. med., Onkološki inštitut Ljubljana

doc. dr. Nina Kovačević, dr. med., Onkološki inštitut Ljubljana

Maja Ravnik, dr. med., UKC Maribor

doc. dr. Sebastjan Merlo, dr. med., Onkološki inštitut Ljubljana

prof. dr. Srdjan Novaković, univ. dipl. biol., Onkološki inštitut Ljubljana

doc. dr. Maja Pakiž, dr. med., UKC Maribor

dr. Vida Stegel, univ. dipl. biol., Onkološki inštitut Ljubljana

dr. Ksenija Strojnik, dr. med., Onkološki inštitut Ljubljana

doc. dr. Erik Škof, dr. med., Onkološki inštitut Ljubljana

Breda Škrbic, dr. med., Onkološki inštitut Ljubljana

14.00 Uvod

14.05 KLINIČNA PREHRANA PRED OPERATIVNIM POSEGOM PRI BOLNICAH Z RAKOM JAJČNIKOV
assist. Katja Kogovšek, dr. med.

14.20 PARAAORTNA LIMFADENEKTOMIJA IN ANATOMSKE RAZLIČICE
doc. dr. Sebastjan Merlo, dr. med.

14.35 UPORABA ENERGETSKIH INŠTRUMENTOV PRI KIRURŠKEM ZDRAVLJENJU RAKA JAJČNIKOV
prof. dr. Borut Kobal, dr. med.

14.55 POOPERATIVNA OBRAVNAVA BOLNIC Z RAKOM JAJČNIKOV
doc. dr. Maja Pakiž, dr. med.

15.10 HORMONSKA NADOMESTNA TERAPIJA PRI BOLNICAH Z RAKOM JAJČNIKOV
doc. dr. Nina Kovačević, dr. med.

15.25 PARP INHIBITORJI PRI RAKU JAJČNIKOV: V DOBREM IN V SLABEM
Maja Ravnik, dr. med.

15.40 IZKUŠNJE S PARP INHIBITORJI PRI RAKU JAJČNIKOV NA OI LJUBLJANA
doc. dr. Erik Škof, dr. med.

15.55 BIOMARKERJI IN ZAPLETI PO IMUNOTERAPIJI
Breda Škrbinc, dr. med.

16.10 DRUŽINSKA OBREMENJENOST IN RAK JAJČNIKOV
dr. Ksenija Strojnik, dr. med.

16.25 NOVOSTI V MOLEKULARNI DIAGNOSTIKI NA PODROČJU RAKA JAJČNIKOV
prof. dr. Srdjan Novaković, univ. dipl. biol., dr. Vida Stegel, univ. dipl. biol.

16.40 Zaključek

KAZALO

KLINIČNA PREHRANA PRED OPERATIVNIM POSEGOM PRI BOLNICAH Z RAKOM JAJČNIKOV	7
<i>assist. Katja Kogovšek, dr. med.</i>	
PARAAORTNA LIMFADENEKTOMIJA IN ANATOMSKE RAZLIČICE	13
<i>doc. dr. Sebastjan Merlo, dr. med.</i>	
UPORABA ENERGETSKIH INŠTRUMENTOV PRI KIRURŠKEM ZDRAVLJENJU RAKA JAJČNIKOV	18
<i>prof. dr. Borut Kobal, dr. med.</i>	
POOPERATIVNA OBRAVNAVA BOLNIC Z RAKOM JAJČLNIKOV	22
<i>doc. dr. Maja Pakiž, dr. med.</i>	
HORMONSKA NADOMESTNA TERAPIJA PRI BOLNICAH Z RAKOM JAJČNIKOV	26
<i>doc. dr. Nina Kovačević, dr.med.</i>	
PARP INHIBITORJI PRI RAKU JAJČNIKOV: V DOBREM IN V SLABEM	32
<i>Maja Ravnik, dr. med.</i>	
IZKUŠNJE S PARP INHIBITORJI PRI RAKU JAJČNIKOV NA OI LJUBLJANA	35
<i>doc. dr. Erik Škof, dr. med.</i>	
BIOMARKERJI IN ZAPLETI PO IMUNOTERAPIJI	39
<i>Breda Škrbinc, dr. med.</i>	
NOVOSTI V MOLEKULARNI DIAGNOSTIKI NA PODROČJU RAKA JAJČNIKOV	45
<i>prof. dr. Srdjan Novaković, univ. dipl. biol., dr. Vida Stegel, univ. dipl. biol.</i>	

UVODNI NAGOVOR

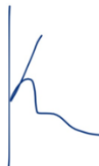
Rak jajčnikov je najpogostejši vzrok smrti pri ženskah, ki zbolijo za ginekološkimi raki, saj je bolezen za večino bolnic v napredovalih fazah pogosto usodna. To je posledica težavne prepoznavnosti bolezni v zgodnjih fazah, ko je zdravljenje učinkovito.

Na žalost še ne obstaja preventivni programa za zgodnje odkrivanje raka jajčnikov, zato je pri več kot 75 % bolnic bolezen odkrita v napredovalih stadijih, kar posledično prinaša slabo prognozo. Tako pri zdravnikih kot pri ženskah je pomanjkljivo poznavanje zgodnjih znakov bolezni, kar lahko vodi v napačno diagnostiko in triažiranje bolnic v neprimerno zdravstveno ustanovo.

Diagnoza se postavi s pomočjo ustreznih diagnostičnih preiskav, potrdi pa se s patohistološko preiskavo. 90% rakov jajčnikov izvira iz epitelija, medtem ko so drugi tipi redki. Osnovno zdravljenje vključuje kirurški poseg, katerega cilj je popolnoma odstraniti bolezen in doseči stanje brez vidnega ostanka bolezni. Sledi sistemska terapija, medtem ko obsevanje pri zdravljenju raka jajčnikov nima ključnega pomena.

Ugotovljeno je, da je zdravljenje raka jajčnikov najuspešnejše v specializiranih ustanovah, kjer delujejo strokovnjaki z usmerjenostjo v ginekološko-onkološko področje. V Sloveniji si nenehno prizadevamo za standardizirano in kakovostno obravnavo žensk z rakom jajčnikov.

doc.dr. Nina Kovačević, dr.med.



doc.dr. Sebastjan Merlo, dr.med.



KLINIČNA PREHRANA PRED OPERATIVNIM POSEGOM PRI BOLNICAH Z RAKOM JAJČNIKOV

Katja Kogovšek

Izvelek

Kirurški poseg za bolnike predstavlja stresno presnovno stanje, ki ga slabši prehranski status lahko poglobi in se izrazi v hujših postoperativnih zapletih. Izogibanje prehranskim intervencijam pri kirurških bolnikih predstavlja tveganje za pomanjkljiv hranilno energetski vnos zlasti v postoperativnem obdobju po večjih kirurških posegih, kar vodi v možnost hujših zapletov, slabšega izhoda zdravljenja in povečane umrljivosti. Dejstvo, da podhranjenost bolnikov vodi v povečano tveganje za slabši izhod zdravljenja, govori za velik pomen ustreznih perioperativnih prehranskih intervencij, ki vključujejo izogibanje daljšim obdobjem stradanja pred posegom, vzpostavitev oralne poti hranjenja čimprej po posegu, pravočasno ukrepanje ob poslabšanju prehranskega stanja, ustrezen in reden presnovni monitoring, izogibanje stanjem, ki vodijo v zmanjšano oziroma slabšo funkcijo prebavnega trakta in ki poslabšujejo presnovni stres, zgodnjo mobilizacijo za pospeševanje beljakovinske sinteze in mišične funkcije.

Uvod

Po definiciji je klinična prehrana medicinska stroka, ki se ukvarja s preventivo, diagnostiko in obravnavo prehranskih in presnovnih stanj, ki so povezane akutnimi in kroničnimi bolezenskimi in presnovnimi stanji, ter jih povzroča pomanjkanje ali prebitek energije in/ali posameznih hranil.

Ker akutne in kronične bolezni večine organov in organskih sistemov vplivajo na vnos hrane in povzročajo katabolne presnovne spremembe, se posledično razvijajo s prehrano povezana bolezenska stanja. V ospredju je podhranjenost, ki vpliva na izražanje in obvladovanje različnih bolezni. Zato je osrednja vsebina področja klinične prehrane obravnava in proučevanje različnih stanj podhranjenosti in z njimi povezanih motenj prehranskega in presnovnega stanja posameznika.

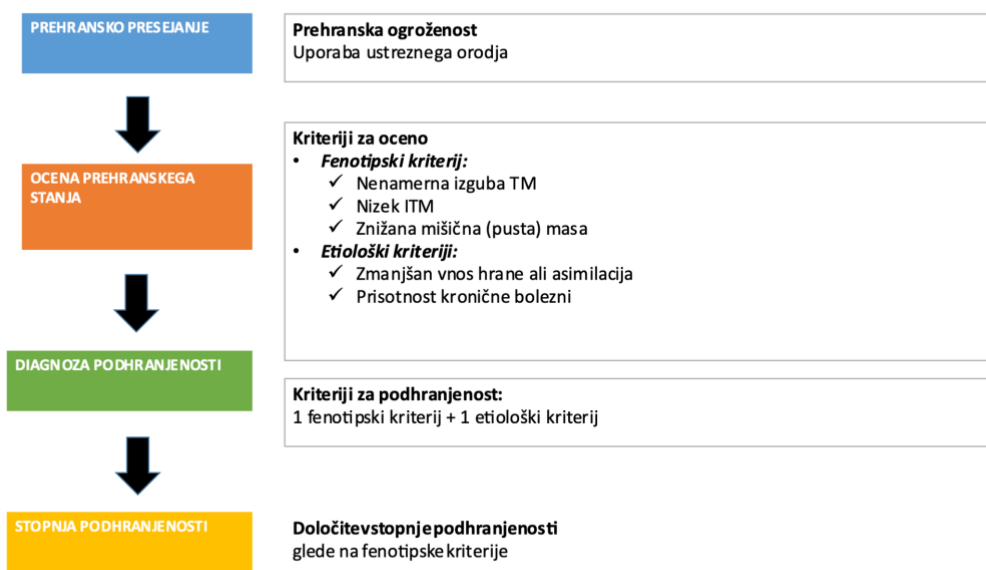
Podhranjenost (angl. malnutrition) je opredeljena kot stanje, pri katerem neuravnotežen vnos energije ali posameznih hranil povzroči spremembe v sestavi telesa, njegovem delovanju in kliničnem poteku bolezenskih stanj in predstavlja klinično najbolj pomembno skupino motenj prehranskega stanja.

Podhranjenost bolnikov je neodvisni napovedni dejavnik večje obolevnosti, podaljšane hospitalizacije, večjega števila ponovnih sprejemov, daljšega okrevanja, višjih stroškov zdravljenja in seveda slabše kakovosti življenja. Nezadostni vnos hranil je povezan tudi s pospešenim razvojem sindroma kaheksije

GLIM (Global Leadership Initiative for Malnutrition) kriteriji za diagnozo podhranjenosti

Diagnozo podhranjenosti postavimo z oceno prehranskega stanja po kriterijih GLIM (diagram 1), ki predvideva postopek dveh korakov. V prvem koraku uporabimo validirano orodje za presejanje prehranske ogroženosti in podhranjenosti nato pa v drugem koraku ob pozitivni oceni glede na ustrežanje določenim trem fenotipskim in dvema etiološkima kriterijema določamo diagnozo podhranjenosti. Diagnozo postavimo ob prisotnosti najmanj enega fenotipskega in enega etiološkega kriterija. Dodatno lahko določimo še stopnjo podhranjenosti (zmerna / huda) na podlagi validacije fenotipskih kriterijev.

Diagram 1: shematski prikaz vsebine GLIM kriterijev za diagnozo podhranjenosti



GLIM kriteriji za podhranjenost, T. Cederholm et al, J Cach Sarc, 2019

Prehranska obravnava

S prehransko obravnavo opredelimo prehransko in presnovno stanje posameznika in nato glede na diagnostični izid sestavimo ustrezni prehranski načrt za zdravljenje. Postopki prehranske obravnave na področju klinične prehrane opredeljujejo:

- ugotavljanje prehranskega stanja, na podlagi ugotovitev iz anamneze, prehranskega statusa, meritve telesne sestave, indirektna kalorimetrije, laboratorijskih preiskav, slikovnih preiskav,
- prehransko svetovanje in edukacijo kot sestavna dela preventive in zdravljenja in
- spremljanje, preverjanje in morebitno spreminjanje prehranskih navodil oz. prilagajanje prehranske strategije med postopki zdravljenja.

Prehranska obravnava je timsko delo, pri katerem sodelujejo zdravnik, klinični dietetik in medicinska sestra ter, če je potrebno, tudi kineziolog, psiholog, logoped, delovni terapevt ter drugi zdravstveni delavci in sodelavci.

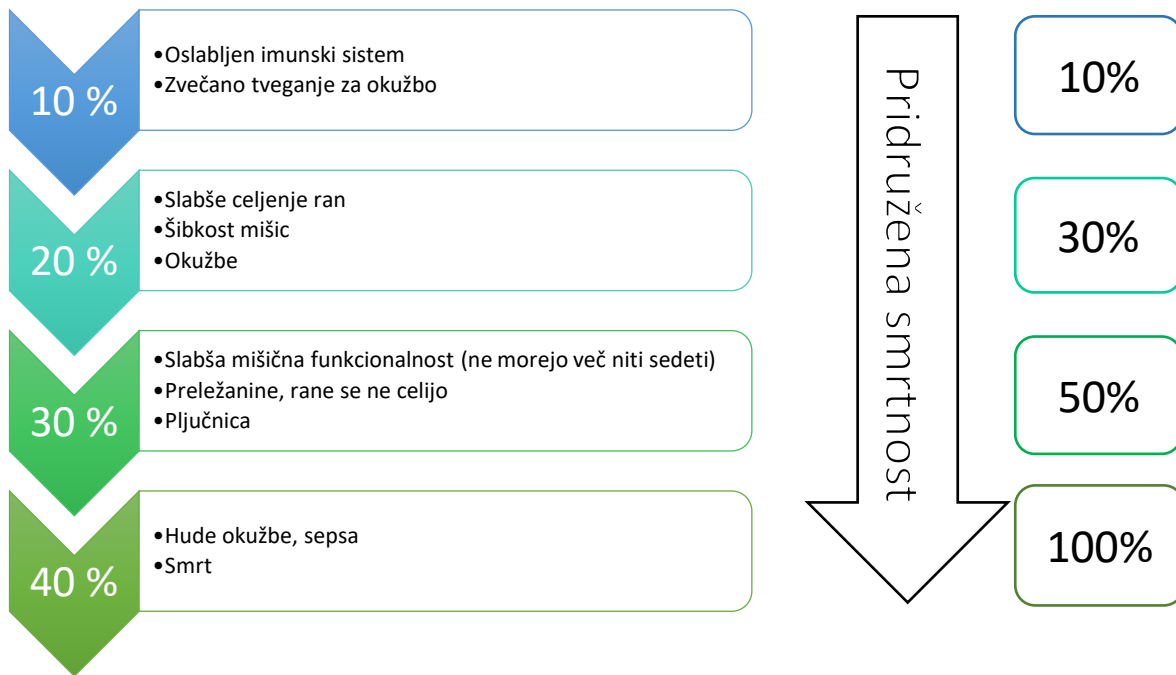
Klinična prehrana v perioperativnem obdobju

Ginekološko onkološki kirurški poseg za bolnice predstavlja stresno presnovno stanje, ki ga slabši prehranski status lahko poglobi in se izrazi v hujših postoperativnih zapletih. S kirurškim posegom povezano stradanje (teščost več kot 6h pred posegom, zakasnjena začetek hranjenja po posegu) škodljivo vpliva na bolničino presnovno stanje. Sam kirurški poseg povzroči akuten provnetni citokinski odziv sistema, jakost katerega je odvisna od obsežnosti posega, vse to se odrazi v stresnem presnovnem stanju. Sam stresni presnovni odziv je predpogoj za uspešno celjenje ran po kirurškem posegu, vendar je le-tega potrebno ustrezno in pravočasno podpreti s presnovnimi substrati zlasti pri podhranjenih bolnicah oziroma kadar je presnovni / vnetni stres prolongiran. Nujno je zavedanje, da sama kirurška tehnika ni edini dejavnik, ki bo zagotovila uspeh zdravljenja, pač pa k temu znatno prispevajo ustrezne prehranske intervencije. Še posebej to velja za onkološke ginekološke bolnice, pri katerih je perioperativna presnovna podpora ključnega pomena za dolgoročni izhod zdravljenja.

Sistemski vnetni odziv (SIRS – angl. Systemic inflammatory response syndrome), ki se odrazi kot posledica kirurškega stresa in s tem povezanega sproščanja stresnih hormonov in provnetnih citokinov, ima znaten vpliv na presnovno stanje bolnic. Sindrom sproži katabolno stanje z razgradnjo glikogena, maščob in beljakovin z namenom sproščanja glukoze, prostih maščobnih kislin in aminokislin v cirkulacijo. Ti presnovni substrati so preusmerjeni iz običajnih presnovnih poti, ki vzdržujejo funkcionalno maso (predvsem skeletno mišičnino), v procese celjenja in imunskega odziva. Posledica je propad funkcionalne mase, kar predstavlja kratkoročno in dolgoročno breme za funkcionalno okrevanje onkoloških ginekološko kirurških bolnikov. Znano je, da presnovna podpora v takojšnjem postoperativnem obdobju lahko zagotavlja substrate in energijo za procese celjenja in imunskega odziva, ne pa nujno zavira mišični katabolizem. V nadaljevanju zdravljenja le zadosten energetsko beljakovinski vnos in ustrezna podpora presnovni utilizaciji s fizično aktivnostjo lahko zagotovijo obnovo funkcionalne mase.

Izguba funkcionalne mase oziroma puste telesne mase (diagram 2) ima značilne in pomembne posledice za človeka, ki zboli za onkološko boleznijo, se poškoduje, ima akutno poslabšanje kroničnega obolenja. To se izrazi v podaljšanem času zdravljenja, manjši verjetnosti remisije, regeneracije, zmanjšane kvalitete življenja.

Diagram 2: Izguba puste telesne mase in klinične posledice.



Ob načrtovanju presnovnega prekondicioniranja ob pripravi bolnic na ginekološko kirurške posege, moramo upoštevati morebitna spremljajoča kronična obolenja (onkološka bolezen, sladkorna bolezen, debelost, ledvična ali jetrna insuficienca), saj le-ta vzdržujejo kronično provnetno presnovno stanje. Druga stanja, ki niso povezana z energetsko-beljakovinskim vnosom, imajo pa vpliv na presnovo, npr. oslABLJENA funkcija kardio-respiratornega sistema, anemija, zdravila (zlasti protivnetna in citotoksična), je pred kirurškim posegom potrebno bodisi optimizirati bodisi korigirati. Načrtovanje tipa in obsega operacije bi moralo biti v skladu s bolničnim prehranskim stanjem ob prisotnosti provnetne aktivnosti. Poglobljena provnetna stanja ali izraženost znakov sepse pred posegom imajo velik negativen vpliv na zdravljenje (celjenje ran, anastomoz, imunska funkcija, itd.) dodatno pa tudi zmanjšujejo koristnost prehranskih intervencij v teh stanjih. Pri hudo podhranjenih se lahko sepsa izraža v adinamični obliki, s hipotermijo, levkopenijo, zaspanostjo, slabim celjenjem ran, pri teh stanjih je umrljivost večja. Prehranska intervencija pri takih bolnicah ne bo vplivala na vzdrževanje oziroma preprečevanje propadanja funkcionalne mase, kvečjemu bo omogočila vzpostavitev ustreznega stresnega vnetnega odziva z namenom okrevanja.

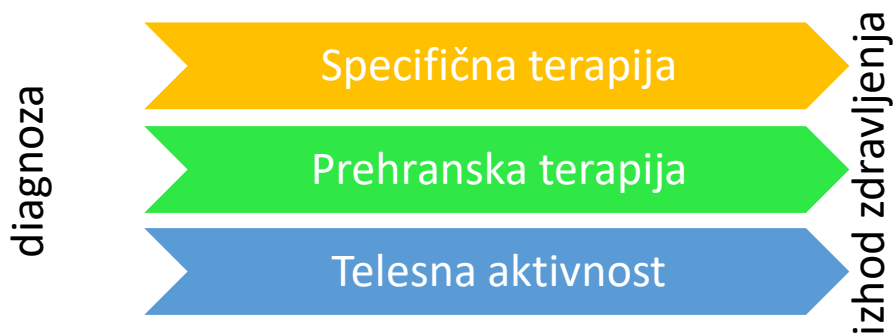
Presnovna priprava na ginekološki kirurški poseg je smiselna že pri prehransko ogroženih bolnicah, to je tista skupina, ki jih presejalna orodja še ne uvrstijo med podhranjene. Priporočilo pravi, da pri teh bolnicah izvedemo prehransko podporo med 7 in 10 dni pred posegom z namenom optimizacije presnovnega stanja. Pri huje podhranjenih je smiselna daljša presnovna priprava, seveda če osnovna etiologija, ki pogojuje kirurški poseg, to dopušča. Prekondicioniranje ima boljši uspeh, če ga spremlja uporabna telesna vadba. V prisotnosti resnega vnetnega stanja oziroma zagona sepse, je priporočljivo najprej obvladati njihov vzrok in odložiti večje kirurške posege (v izogib slabšemu celjenju ran, dehiscencam anastomoz, ipd.).

Elektivna kirurgija omogoča optimalno obravnavo bolnice tudi s presnovnega vidika, saj lahko z ukrepi, ki zmanjšujejo stresni telesni odziv, znatno zavremo katabolizem in spodbujamo izgraditvene presnovne procese v celotnem poteku ginekološkega kirurškega zdravljenja, kar bolnicam omogoča hitrejše in boljše okrevanje. S presnovnega in prehranskega vidika so ključni

dejavniki optimalne perioperativne oskrbe naslednji: integrativen pristop z vključevanjem presnovne podpore v celostno oskrbo bolnice, izogibanje podaljšanemu predoperativnem stradanju, uvedba oralnega hranjenja čimprej po posegu, uvedba prehranske podpore ob prvem pojavu prehranske ogroženosti, nadzorovanje presnovne utilizacije, zmanjševanje dejavnikov, ki bi vplivali na delovanje / motiliteto prebavil, promocijo presovnega stresa, zmanjševanje časa uporabe mišičnih relaksantov postoperativno za potrebe mehanske ventilacije, zgodnja mobilizacija za pospeševanje presnove mišičnih beljakovin in optimizacije mišične funkcije.

Namen prehranske terapije kirurškega bolnika je torej preprečevanje in zdravljenje katabolizma in podhranjenosti. S prehransko terapijo poskrbimo za oskrbo s presnovnimi substrati, ki jo dovajamo bodisi v prebavno cev (oralno, enteralno) bodisi parenteralno. Medicinska hrana zavzema terapijo z oralnimi prehranskimi dodatki, enteralnimi formulami in parenteralno prehrano. Kriteriji za uvedbo prehranske terapije so znani in opisani v ustreznih smernicah. Sama prehranska terapija je lahko uspešna tudi v stanjih, ko z boleznijo povezana podhranjenost še ni izražena, pričakuje pa se, da bolnik ne bo mogel z navadno prehrano perioperativno zadostiti energetske hranilnim potrebam. Po načelu vzporednih terapevtskih poti prehranska obravnava sovпада s specifično bolezensko obravnavo. Optimalna oskrba hospitaliziranih bolnikov naj vključuje redno presejanje za podhranjenost, dosledno dokumentiranje prehranskega vnosa, redno tehtanje, prehransko svetovanje, kadar je indicirano. Pomemben laboratorijski pokazatelj podhranjenosti je vrednost serumskega albumina, le-ta je dober napovedni dejavnik za izhod zdravljenja po kirurškem posegu, kadar je v povezavi z izgubo telesne mase, prisotnosti sistemskega vnetja, pozitivnih presejalnih testov za podhranjenost.

Diagram 3: Shematski prikaz vzporednih terapevtskih poti.



Zaključek

Kirurški poseg za bolnike predstavlja stresno presovno stanje, ki ga slabši prehranski status lahko poglobi in se izrazi v hujših perioperativnih zapletih. Smiselno je upoštevanje vzporednih terapevtskih poti z vključitvijo prehranske obravnave bolnika že v zgodnjem obdobju obravnave osnovne bolezni. Smernice za prehransko podporo kirurškega bolnika temeljijo na najustreznejših

znanih z medicino podprtih dokazih. Priporočen je multimodalni pristop, ki poleg presnovne podpore vključuje zlasti telesno aktivnost kot močan anabolni stimulus za funkcionalna tkiva.

Literatura

1. Rotovnik Kozjek N., et al. Terminologija klinične prehrane: Motnje prehranjenosti in s prehranjenostjo povezana stanja. *Zdravn Vestn.* 2023;92:1-15.
2. Cederholm T et al. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition – A consensus report from the global clinical nutrition community. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2019;10(1): 207–217.
3. Weimann A, Braga M, Carli F, Higashiguchi T, Hübner M, Klek S, et al. ESPEN guideline: Clinical nutrition in surgery. *Clinical Nutrition.* 2017;36(3):623-650.
4. Weimann A, Braga M, Carli F, Higashiguchi T, Hübner M, Klek S, et al. ESPEN practical guideline: Clinical nutrition in surgery. *Clinical Nutrition* 2021;40(7):4745-4761.
5. Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelemy N, Bertz H, Bozzetti F, et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clinical Nutrition.* 2017;36(1):11-48.
6. Muscaritoli M, Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelemy N, Bertz H, et al. **ESPEN practical guideline: Clinical Nutrition in cancer.** *Clinical Nutrition.* 2021;40(5):2898-2913.

PARAAORTNA LIMFADENEKTOMIJA IN ANATOMSKE RAZLIČICE

Sebastjan Merlo

Izvleček

Izhodišča: Paraaortna limfadenektomija je bistven del ginekološkega onkološkega kirurškega zdravljenja. Kirurg mora poznati anatomske različice žil in sečil za varno delo.

Metode: Med januarjem 2021 in majem 2023 je bilo pri 58 ženskah opravljena paraaortna limfadenektomija zaradi ginekoloških malignomov.

Rezultati: Anatomske različice vaskularnega in urinarnega trakta so bile retrospektivno pregledane iz institucionalne baze podatkov in rezultati primerjani s predoperativnimi CT preiskavami trebuha s kontrastom. Od teh 58 žensk jih je 47 imelo običajno različico žilnega in/ali urinarnega trakta. Pri eni bolnici je bila prisotna dvojna spodnja vena cava, dve bolnici sta imeli retroaortno levo ledvično veno, štiri akcesorne ledvične arterije, dve dvojni levi sečevod, ena ptotično ledvico v iliakalni fosi in ena bolnica dvostransko malrotacijo ledvic. Anatomske različice v predoperativnem CT-ju je radiolog opisal le pri dveh bolnicah, dodatne različice žilja in sečil pa so bile ugotovljene naključno v času operacije.

Zaključki: Prepoznavanje različic žilnega in urinarnega trakta pomagata kirurgu, pri pripravi ustreznega kirurškega načrta, ter zmanjšata verjetnost iatrogene kirurške travme.

Uvod

Ginekološki raki so še naprej zaskrbljujoči, predvsem zaradi visoke stopnje incidence in posledično z rakom povezane umrljivosti. Osnovni cilj je zgodnje odkrivanje predrakavih sprememb oziroma zgodnjih stadijev raka. Presejalnih programov za zgodnje odkrivanje raka maternice ali jajčnikov ni. Zato so pri diagnosticiranju teh dveh vrst raka ključnega pomena osnovne diagnostične preiskave.

Paraaortna limfadenektomija je sestavni del radikalne ginekološke onkološke kirurgije različnih ginekoloških malignomov. Paraaortno limfadenektomijo izvajamo v indiciranih primerih kot del popolnega kirurškega zdravljenja oz. v sklopu zamejitvene operacije epiteljskih malignomov jajčnikov, jajcevodov, primarnega peritonealnega raka in raka materničnega telesa z visokim tveganjem. Po NCCN priporočilih (National Comprehensive Cancer Network) in Slovenskih nacionalnih smernicah so indikacije za paraaortno limfadenektomijo pri raku jajčnikov stadijev IA – IIA po FIGO klasifikaciji ali kot del kirurškega debulkinga pri novo odkritem invazivnem epiteljskem raku jajčnikov, ki vključuje medenico in zgornji del trebuha (stadij FIGO \geq IIB) s sumljivimi ali povečanimi bezgavkami, ugotovljenimi na predoperativnem CT-ju.

Po NCCN (National Comprehensive Cancer Network) in Slovenskih nacionalnih smernicah so indikacije za paraaortno limfadenektomijo pri novotvorbah maternice na novo diagnosticirani visokorizični tumorji maternice, kot so globoko invazivne lezije, histologija visoke stopnje, serozni karcinom, svetlocelični tumor, karcinosarkom. Pri lokoregionalnih recidivih je izolirana ponovitev paraaortne bezgavke tudi indikacija za popolno disekcijo paraaortnih bezgavk.

Regionalni status bezgavk je glavni prognostični dejavnik in odločilno merilo za uporabo adjuvantne terapije. Paraaortna limfadenektomija kot disekcija maščobno-limfnega tkiva je standardni poseg, ki ga izvajajo ginekološki onkologi ali kirurgi v specializiranih onkoloških centrih. Kompetentnost pri posegu paraaortne limfadenektomije zahteva določeno krivuljo učenja in popolno poznavanje običajne anatomije in njenih možnih različic.

Materiali in metode

Od januarja 2021 do maja 2023 je bilo na Onkološkem inštitutu Ljubljana pri 58 bolnicah opravljena paraaortna limfadenektomija zaradi ginekoloških malignomov. Oblikovala se je posebna, ustaljena kirurška ekipa, ki jo sestavljata dva ginekologa onkologa in kirurg onkolog. Ocenjeno je bilo, da je učna krivulja vsaj 30 postopkov, kar nam je konec leta 2020 tudi uspelo. Za raka jajčnikov je bilo vključitveno merilo na novo diagnosticiran, histološko potrjen invazivni epiteljski rak jajčnikov na CT, očitno omejen na jajčnik ali medenico, stopnje IA do IIA po FIGO. Za rak materničnega telesa je bil kriterij vključitve na novo diagnosticiran tumor maternice z visokim tveganjem, kot je histologija visoke stopnje, serozni karcinom, svetlocelični karcinom ali karcinosarkom. Merila za izključitev so bila naslednja: (1) bolnice s ponovitvijo raka jajčnikov ali endometrija; (2) epiteljski rak jajčnikov FIGO stadij \geq IIB; (3) neepiteljski rak jajčnikov; histološko potrjeni benigni, mejno maligni epiteljski tumorji jajčnikov in mucinozni tumorji jajčnikov; (4) karcinom endometrija s histološko stopnjo 1 in stopnjo 2; (5) neoperabilne bolnice zaradi pridruženih bolezni.

Pred operacijo so bile pri vseh bolnicah opravljene slikovne preiskave, vključno s transvaginalnim ultrazvokom in CT trebuha in prsnega koša s kontrastom. Standardni sistematični kirurški pristop je bil izveden pri vseh bolnicah. Odstranjeno tkivo je bilo postavljeno na ustrezna mesta na anatomsko shemo ter poslano na histopatološki pregled. Število odstranjenih bezgavk v končnem histopatološkem izvidu je bilo uporabljeno kot pokazatelj ustrezne kakovosti kirurškega posega. Anatomske različice žil in sečil so bile retrospektivno pregledane v institucionalni bazi podatkov in rezultati primerjani s predoperativnimi CTji trebuha.

Razprava

Veliko tumorsko breme in klinično stanje bolnice lahko zmanjšata izvedljivost varne izvedbe obsežnega kirurškega posega, zlasti pri starejših, podhranjenih bolnicah s sočasnimi boleznimi. Bolnice z zmanjšano fiziološko rezervo, povezano s šibkostjo in sočasnimi boleznimi, imajo večje tveganje za pomembne intraoperativne in pooperativne zaplete. Pri raku jajčnikov, kjer slabotne bolnice ne morejo doseči popolne citoredukcije, je preudarno razmisliti o uporabi neoadjuvantne kemoterapije.

Različice žilnega in urinarnega trakta so pomembne, ker lahko vplivajo na kirurški načrt in povzročijo naključne intraoperativne in pooperativne zaplete. Velika večina raziskav, ki opisujejo anatomske različice abdominalne para-aortne regije, je bila opravljena na truplih. Obstaja zelo malo raziskav anatomskih različic te regije, izvedenih s CTji trebuha s kontrastom, ki je rutinska predoperativna metoda določanja razširjenosti bolezni. Malo je tudi raziskav o pogostosti kirurško odkritih anatomskih različicah med paraaortno limfadenektomijo. Naša raziskava je primerjala

rutinsko interpretacijo abdominalne CT preiskave s strani radiologov in intraoperativno odkrite različice vaskularnega in urinarnega trakta.

V naši raziskavi z 58 bolnicami je radiolog v predoperativni CT opisal anatomske različice le pri dveh bolnicah, medtem ko smo med operacijo odkrili 18,9 % (11/58) žilnih in urinarnih različic, v 12,1 % (7/58) pri vaskularni anatomiji in v 6,8 % (4/58) pri anatomiji urinarnega trakta. Raziskovalci poročajo, da je bila razširjenost pomembnih venskih in arterijskih anomalij, povezanih s trebušno aorto, spodnjo veno cavo in iliakalnimi arterijami, odkritih s CT s kontrastom, 5,65 %. Ugotovil je, da je CT s kontrastom zanesljiva metoda za natančno identifikacijo teh žilnih anomalij, ker je pogostost skladna s tisto, ugotovljeno pri obdukciji. Če izključimo štiri bolnice s pomožnimi ledvičnimi arterijami, je razširjenost različic vaskularne anatomije v naši seriji 5,2 %, kar je v skladu s podatki, ki so jih objavile druge raziskave. V naši seriji bolnic je imela ena bolnica podvojitve spodnje vene cave, kar so opisali tudi radiologi na predoperativnem CT trebuha. Dve najpogostejši prirojeni anomaliji v sistemu spodnje vene cave sta transpozicija in podvojitve spodnje vene cave. Podvojitve spodnje vene cave, s prevalenco 0,7 % glede na literaturo, je izjemno redka anatomska različica, ki ima pomembne posledice za potek kirurškega posega. Pri dveh bolnicah je bila leva ledvična vena postavljena retroaortno, tako da zgornja meja disekcije bezgavke ni bila jasno vidna kot običajno. Pri eni bolnici so to različico rutinsko opisali tudi radiologi na CT. Prevalenca retroaortnih levih ledvičnih ven je v literaturi 2,1 %. Najpogostejša žilna različica v naši raziskavi je bila prisotnost akcesorne ledvične arterije, ki smo jo našli pri 4 bolnicah (6,8 %). Le te niso bile rutinsko opisane s strani radiologa v nobenem primeru. Dodatne ledvične arterije so pogosta različica ledvične arterije in se enostransko pojavljajo pri 20–30 % splošne populacije in dvostransko pri 10 % populacije. Dodatne ledvične arterije so lahko povezane tudi z žilnimi različicami jajčnikov. Pomožne ledvične arterije lahko vstopijo v zgornji ali spodnji pol ledvic. Ko vstopijo v spodnji pol, lahko zaprejo sečevod, kar povzroči hidronefrozo.

Nenormalnosti ledvic in sečil se pojavijo pri 3,3 % do 11,1 % populacije. V naši raziskavi smo opazili štiri bolnice (6,8 %) z različicami urinarnega trakta in nobeden od njih ni bil rutinsko opisan na CT trebuha. CT urografija se je izkazala kot prednostna slikovna modaliteta za oceno retroperitonealnih organov, zlasti ledvic, in se je izkazala za neprecenljivo pri diagnostiki nenormalnosti sečil. CT trebuha z ali brez kontrasta ni posebej prilagojen za celovito oceno zgornjega in spodnjega urinarnega trakta. Med embrionalnim razvojem se ledvice dvignejo in zasukajo anteromedialno. Če pride do malrotacije, gre za nenormalen položaj ledvice, ki je lahko enostranski ali dvostranski. Pogosta ektopija v ledvičnem položaju je pelvična ledvica, ki se pojavi pri 1/3000 obdukcij. Pri kliničnem pregledu ga lahko zamenjamo za medenični tumor in ga po nepotrebnem odstranimo. Med kirurškimi posegi medenična ledvica predstavlja izziv zaradi večjega tveganja poškodbe aberantnih žil, živcev ali visceralnih tkiv. Ptoična ledvica lahko med življenjem ostane neopažena in je naključna najdba med operacijo ali slikanjem, kot je bilo pri eni izmed bolnic. Rotacijske različice so redek pojav. Imajo pomembno vlogo pri načrtovanju kirurškega posega, saj so žile in sečevodi različno nameščeni, med operativnim posegom pa lahko pride do morebitne iatrogene poškodbe. V naši raziskavi smo opazovali bolnico z dvostransko posterolateralno malrotacijo ledvic. V četrtem tednu nosečnosti sta ledvici tesno skupaj in hilus je spredaj v medenici. V devetem tednu nosečnosti pride do vzpona in 90-stopinjske rotacije, ledvice pa so razmaknjene s hilusom, usmerjenim anteromedialno. Ko pride do malrotacije, so različice

razvrščene kot nerotacija, nepopolna rotacija, obratna in prečna rotacija ali prekomerna rotacija, pri čemer sta najpogostejši nerotacija in nepopolna rotacija. Duplikacija sečevodov je najpogostejša prirojena anomalija sečil, ki je lahko popolna ali nepopolna. V naši raziskavi smo po naključju intraoperativno našli dvojni sečevod pri dveh bolnicah. Nepopolna duplikacija je trikrat pogostejša kot popolna duplikacija, s prevalenco 0,8 %. Klinični zapleti popolne podvojitve sečevoda vključujejo ektopično ureterokelo, vezikoureteralni refluks in ektopično vstavitve sečevoda. Omejitev naše raziskave je razmeroma majhno število bolnic. Kljub temu je pogostost dobljenih anatomskih različic skladna s podatki v literaturi. Problematike anatomskih različic v živčnem sistemu tega specifičnega anatomskega predela se namerno nismo lotili, saj je to s kirurškega vidika pri bolnicah manj pomembno kot pri bolnikih, pri katerih poškodbe avtonomnega živčevja vodijo v precejšnjo obolenost (erektalna in ejakulacijska disfunkcija) in zmanjšano kakovost življenja. Po drugi strani pa predstavlja moč raziskave konstantna kirurška ekipa terciarnega centra z ustaljenim načinom dela.

Zaključek

Anatomske različice žil in sečil so pogoste in jih lahko najdemo pri eni od petih bolnic med paraaortno limfadenektomijo. Glede na pojavnost je nujno, da je operater nanje pripravljen. Najpogostejša vaskularna različica je akcesorna ledvična arterija, ki je običajno ne odkrijemo na predoperativni CT preiskavi. CT trebušne votline morata, kadar koli je to mogoče, skupaj interpretirati radiolog in ginekolog/operater. Za optimalen intraoperativni potek je priporočljivo, da se izvede natančna disekcija v avaskularnih prostorih. S tem se optimizira prikaz struktur in izpolni predpogoj za ustrezno korekcijo žilnih defektov v primeru poškodbe.

Literatura

1. Golia D'Augè, T.; Giannini, A.; Bogani, G.; Di Dio, C.; Laganà, A.S.; Di Donato, V.; Salerno, M.G.; Caserta, D.; Chiantera, V.; Vizza, E.; et al. Prevention, Screening, Treatment and Follow-Up of Gynecological Cancers: State of Art and Future Perspectives. *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.* 2023, 50, 160.
2. Armstrong, D.K.; Alvarez, R.D.; Backes, F.J.; Bakkum-Gamez, J.N.; Barroilhet, L.; Behbakht, K.; Berchuck, A.; Chen, L.-M.; Chitiyo, V.C.; Cristea, M.; et al. NCCN Guidelines® Insights: Ovarian Cancer, Version 3.2022. *J. Natl. Compr. Cancer Netw.* 2022, 20, 972–980.
3. Cibula, D.; Zikan, M.; Fischerova, D.; Kocian, R.; Germanova, A.; Burgetova, A.; Dusek, L.; Fartáková, Z.; Schneiderová, M.; Nemejcová, K.; et al. Pelvic Floor Reconstruction by Modified Rectus Abdominis Myoperitoneal (MRAM) Flap after Pelvic Exenterations. *Gynecol. Oncol.* 2017, 144, 558–563.
4. Concin, N.; Matias-Guiu, X.; Vergote, I.; Cibula, D.; Mirza, M.R.; Marnitz, S.; Ledermann, J.; Bosse, T.; Chargari, C.; Fagotti, A.; et al. ESGO/ESTRO/ESP Guidelines for the Management of Patients with Endometrial Carcinoma. *Int. J. Gynecol. Cancer* 2021, 31, 12–39.
5. National Comprehensive Cancer Network. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Ovarian Cancer Including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer*; National Comprehensive Cancer Network: Plymouth, PA, USA, 2023.

6. Kovačević, N.; Šegedin, B.; Merlo, S.; Bebar, S.; Blatnik, A.; Cokan, A.; Cvjetičanin, B. *Priporočila za Obravnavo Bolnic z Rakom Jajčnikov, Jajcevodov in s Primarnim Peritonealnim Seroznim Rakom v Sloveniji*; Onkološki inštitut Ljubljana: Ljubljana, Slovenia, 2022.
7. National Comprehensive Cancer Network. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Uterine Neoplasms*; National Comprehensive Cancer Network: Plymouth, PA, USA, 2023.
8. Šegedin, B.; Merlo, S.; Smrkolj, Š.; Bebar, S.; Blatnik, A.; Cerar, O.; Cvjetičanin, B.; Gazić, B.; Gornjac, A. *Priporočila za Obravnavo Bolnic z Rakom Materničnega Telesa*; Onkološki inštitut Ljubljana: Ljubljana, Slovenia, 2018.
9. Bakkum-Gamez, J.N. Lymphadenectomy in the Management of Gynecologic Cancer. *Clin. Obstet. Gynecol.* 2019, 62, 749–755.
10. Leborne, P.; Néron, M.; Colombo, P.E. An Anatomical Variation during Para-Aortic Lymphadenectomy. *J. Visc. Surg.* 2022, 159, 528–530.
11. White, H.J.; Bordes, S.J.; Borger, J. Anatomy, Abdomen and Pelvis: Aorta. In *StatPearls*; StatPearls Publishing: Treasure Island, FL, USA, 2023. Baranski, A. Right-Sided Medial Visceral Rotation: The Cattell–Braasch Manoeuvre. In *Surgical Technique of the Abdominal Organ Procurement: Step by Step*; Baranski, A., Ed.; Springer: London, UK, 2009; pp. 45–53. ISBN 978-1-84800-251-7.
12. Tobe, A.; Shirasu, T.; Furuya, T.; Nagai, M.; Nomura, Y. Cattell-Braasch Maneuver: A Gadget to Manipulate Abdominal Aortic Aneurysm in a Patient with a Left-Sided Inferior Vena Cava. *Case Rep. Surg.* 2019, 2019, 9789670.
13. Kitahara, M.; Ohata, T.; Yamada, Y.; Yamana, F.; Nakahira, S. The Cattell-Braasch Maneuver Might Be a Good Option for a Huge Abdominal Aortic Aneurysm. *J. Vasc. Surg. Cases Innov. Tech.* 2019, 5, 35–37.
14. Pomel, C.; Naik, R.; Martinez, A.; Ferron, G.; Nassif, J.; Dauplat, J.; Jeyarajah, A. Systematic (Complete) Para-Aortic Lymphadenectomy: Description of a Novel Surgical Classification with Technical and Anatomical Considerations: Complete Para-Aortic Lymphadenectomy. *BJOG An. Int. J. Obstet. Gynaecol.* 2012, 119, 249–253.
15. Zivanovic, O.; Sheinfeld, J.; Abu-Rustum, N.R. Retroperitoneal Lymph Node Dissection (RPLND). *Gynecol. Oncol.* 2008, 111, S66–S69.

UPORABA ENERGETSKIH INŠTRUMENTOV PRI KIRURŠKEM ZDRAVLJENJU RAKA JAJČNIKOV

Borut Kobal

Izveleček

V zadnjih treh desetletjih so bili uvedeni različni novi energetske instrumente za izboljšanje učinkovitosti kirurških posegov. Kirurgija pri raku jajčnika je praviloma citoreduktivna, kar v praksi pomeni številne resekcije organov in tkiv ne samo v področju male medenice ampak tudi v zgornjem abdomnu. Energetske instrumente pomembno skrajšajo operativni čas, zmanjšajo obseg šivalnega materiala v trebušni votlini, ter s tem hitreje celjenje reseciranih organov z manj granulacij, nekroze in okužb v primerjavi s klasičnim šivalnim materialom.

Pri kirurgiji jajčnika v naših okoljih najpogosteje uporabljamo električne energetske instrumente ter ultrazvočno energijo. V prispevku na kratko podajamo osnove obeh energij, njihove učinke na tkivu in primerjavo teh dveh energij.

Uvod

V zadnjih treh desetletjih so bili uvedeni različni novi energetske instrumente za izboljšanje učinkovitosti kirurških posegov – bodisi za doseganje želenega obsega disekcije tkiva, natančnejše resekcije in sočasne hemostaze, bodisi za skrajšanje operativnega časa in pooperativnih zapletov.

Kirurgija pri raku jajčnika je praviloma citoreduktivna, kar v praksi pomeni številne resekcije organov in tkiv ne samo v področju male medenice ampak tudi v zgornjem abdomnu. Med pogostejšimi so to, poleg ekstraperitonealne odstranitve rodir, tudi resekcije debelega ali tankega črevesa, resekcija peritoneja, odstranitve povečanih bezgavk ob velikih žilah in podobno.

Energetske instrumente nam pri tako obsežnih operativnih posegih pomembno skrajšajo operativni čas, zmanjšajo obseg šivalnega materiala v trebušni votlini, ter s tem hitreje celjenje reseciranih organov z manj granulacij, nekroze in okužb v primerjavi s klasičnim šivalnim materialom.

Privlačnost energetske instrumente je v veliki meri posledica njihove enostavne uporabe, raznolikih konfiguracij in dokazane uporabnosti za hemostazo, disekcijo tkiva in ablacijo. Vendar je njihova uporaba varna le takrat, ko poznamo delovanje instrumente, njihove zmožnosti, in omejitve. Žal veliko kirurgov premalo pozna mehanizem delovanja energetske instrumente ter njihove biološke učinke na tkivo in s tem nehote ne izkoristi vseh njihovih prednosti, obenem pa se ne zaveda tudi potencialnih nevarnosti, ki jih prinašajo različne energije. Tako lahko energetske naprave povzročijo hude zaplete, vključno s požari v operacijski sobi, nenamernimi poškodbami tkiva in motnje drugih medicinskih naprav (npr. srčni spodbujevalniki).

Pri kirurgiji jajčnika v naših okoljih najpogosteje uporabljamo električne energetske instrumente ter ultrazvočno energijo. V prispevku na kratko podajamo osnove obeh energij, njihove učinke na tkivu in primerjavo teh dveh energij.

Elektrokirurški energetske instrumenti

Električni tok, ki ga uporabljamo v kirurgiji in ga imenujemo radio-frekventni tok (RF-tok), zahteva od kirurga poznavanje osnovnih principov elektrofizike in njenih bioloških učinkov. RF-tok pridobimo s pomočjo generatorjev; ti pretvarjajo gospodinjski izmenični tok s frekvenco 60 Hz v tok s frekvencami nad 100 000 Hz, ki ne povzroča nevromuskularne vzdražljivosti. Elektrokirurgija je proizvodnja in distribucija RF-toka med 400 in 40 000 KHz skozi tkivo med aktivno in disperzno elektrodo. Električna energija se zaradi upora v tkivih pretvarja v toplotno, ta pa omogoči različne učinke v tkivih, odvisno od dviga temperature.

Biološki učinki radio-frekventnega toka

Sprememba polarnosti, ki nastane pri prehodu RF-toka skozi celico, povzroči nihanje citoplazemskih kationov in anionov, kar pripelje do trenja, ki dviguje temperaturo v celici. V praktičnem smislu bo torej RF-tok povzročil izparevanje ali izsuševanje - koagulacijo tkiva. Enakomerno in linearno izparevanje omogoča, da tkivo prerežemo, medtem ko je koagulacija lahko homogena in globoka ali pa površinska, odvisno od višine in modulacije napetosti.

Bipolarna tehnologija združuje aktivno in povratno elektrodo v elektrokirurškem instrumentu v obliki dveh malih polov. RF-tok se simetrično prevaja skozi tkivo, zajeto med poloma, v obratnih smereh vsako polovico ciklusa. Zahteve po jakosti toka so zaradi velike gostote med poloma manjše. Uporabljamo zelo gost, neprekinjen RF-tok nizke napetosti z biološkimi učinki izsušitve in koagulacije. Prednosti bipolarne tehnologije so, poleg manjše nevarnosti poškodb okolnih struktur zaradi alternativne ozemljitve in kapacitivnosti, v manjši termični travmi tkiva zunaj obeh polov. Prav tako lahko varno koaguliramo tkiva, potopljena v tekočino.

Napredna bipolarna koagulacija – lepljenje

Tehnološki razvoj na področju bipolarne elektrokirurgije je prinesel pomembne novosti v izrabi te energije ter predvsem izboljšal hemostatske učinke in zmanjšal možnost poškodbe okolnih tkiv. Takšno obliko bipolarne energije danes imenujemo 'napredna – angl. advanced', glede na biološki učinek pa 'lepljenje - angl. sealing'. Pomembna razlika med biološkima učinkoma klasične bipolarne energije in napredne je, da hemostazo pri prvi dosežemo s karbonizacijo tkiva, pri drugi pa z denaturacijo kolagena in elastina, ki privede do zlepljenja žile. Z elektrofizikalnega stališča pa se bipolarni energiji ločita v različnem dovajanju RF-tokov. Pri napredni bipolarni elektrokirurgiji dovajamo v tkivo gost tok nizke napetosti nadzorovano, da ne pride do karbonizacije.

Danes instrumenti, ki omogočajo učinke napredne bipolarne koagulacije, postopoma zamenjujejo klasično bipolarno koagulacijo, saj nudijo boljše koagulacijske učinke z manj stranskih poškodb na tkivu. Med prvimi je te instrumente ponudil Covidien, danes pa so se mu pridružili tudi drugi

proizvajalci kot sta Ethicon Endo surgery in Olympus. Vsi proizvajalci zagotavljajo lepljenje žil do 7mm in minimalno lateralno poškodbo tkiv. Dejansko lahko dosežemo te rezultate le ob popolnoma izoliranih žilah in pravokotni aplikaciji, kar je v praksi težko dosegljivo, zato ne smemo pričakovati absolutne hemostaze, kar pa ne zmanjšuje prednosti napredne bipolarne koagulacije. Številne meta analize, ki so bile objavljene v zadnjih dvajsetih letih so pokazale krajše operativne čase, zmanjšanje krvavitve med operativnim posegom, hitrejše celjenje in krajšo hospitalizacijo v primerjavi s klasičnim zagotavljanjem rezanja in hemostaze, (monopolarna kirurgija, šivi, klipi) in varno uporabo v kirurgiji.

Ultrazvočna energija

Namen izrabe ultrazvočnih vibracij za rezanje in koagulacijo je bil predvsem v zmanjšanju neugodnih stranskih učinkov elektrokirurgije. Med najbolj uporabnimi instrumenti, ki izrabljajo to energijo je Harmonični skalpel proizvajalca Ethicon Endo Surgery. Pri harmoničnem skalpelu se električna energija pretvarja v mehansko s pomočjo piezoelektričnih kristalov v ročici instrumenta. Sistem povzroči vibriranje aktivne konice s stalno frekvenco 55,5 kHz, pri čemer se dolžina iztega ročice lahko spreminja od 50 do 100 um, kar ima različne učinke v pogledu rezanja in koagulacije. Ultrazvočna energija izzove v tkivu naslednje reakcije:

- *rezanje*: vibracije prekinejo tkivo zaradi raztezanja nad mejo elastičnosti;
- *kavitacija*: sprememba tlaka v celicah povzroči izparevanje vode pri nizkih temperaturah. Prerazporeditev vode ekstracelularno omogoča boljšo in natančnejšo preparacijo tkiv;
- *koaptacija*: vibracije aktivne elektrode povzročijo defragmentacijo proteinov z razbitjem terciarnih vodikovih vezi. Tako nastali koaptati so lepljivi in zlepijo manjše žile, kolagen razpade, a ne denaturira;
- *koagulacija*: vibracije v tkivu povzročijo počasno denaturacijo beljakovin in tvorbo koagulov v večjih žilah (Feil, 1998).

Vsi efekti se med uporabo instrumenta dogajajo istočasno, lahko pa jih uporabimo tudi ločeno, glede na potrebe kirurgije. Efekti v tkivu so odvisni od vrste tkiva, količine vode v tkivih, izbire dolžine ročice, izvajanja napetosti in pritiska v tkivu in trajanja aplikacije energije. Pri slednjih dveh, sta za doseganje optimalnih rezultatov uporabe potrebni znanje in določena mera izkušenj.

Prednosti ultrazvočne energije so predvsem v odsotnosti znanih zapletov elektrokirurgije in manjši možnosti poškodbe okolnih tkiv. Ker je aktivna konica čvrsta, omogoča samostojno rezanje rezanje tudi v čvrstejšem vezivnem tkivu, Slabost sta predstavljala relativno počasno rezanje ter para, ki je nastajala kot posledica izhlapevanja vode. Z razvojem pametnega generatorja se instrument prilagaja tkivu in je zato hitrejši in se manj segreva.

Primerjava ultrazvočne in električne energije

Izbira posamezne energije ima s strani kirurgov predvsem subjektivno ozadje, ki ga je težko vrednotiti, zato v primerjavah med posameznimi sistemi kot tudi znotraj njih praviloma uporabljamo objektivne parametre kot so: jakost pritiska na tkivo, hitrost vzpostavitve efekta in toplotno širjenje v okolico. Ena resnih analiz je primerjala tri napredne bipolarne instrumente s

harmoničnim skalpelom. Ugotovljeno je bilo da ima harmonični skalpel najmanjše toplotno širjenje vendar tudi najmanjšo jakost pritiska na tkivo v primerjavi z naprednimi električnimi instrumenti.

Deset let kasneje je Cheng objavil krovno meta analizo, ki je primerjala harmonični skalpel s konvencionalnimi tehnikami rezanja in hemostaze (monopolarna elektrokirurgija, klasična ligacija, klipi) pri rakavih bolnikih in dokazal prednosti uporabe energetskega instrumenta v večini priskovanih parametrov (čas trajanja operativnega posega, izguba krvi, krajši čas hospitalizacije in manj zapletov). Pomankljivost analize je, da parametrov ni primerjala z naprednimi bipolarnimi električnimi instrumenti, ki so v preteklosti dosegali podobne rezultate. Analiza vseeno daje izhodišča kirurgu pri izbiri energetskega instrumenta.

Z razvojem generatorja zadnje generacije instrument zazna spremembe v tkivu znotraj čeljusti in dovaja optimalno količino energije ter uravnava temperaturo. Inštrument se zato manj segreva in deluje hitreje.

Zaključek

Pri kirurgiji raka jajčnika predstavlja danes uporaba energetskih instrumentov standard za izboljšanje operativnih parametrov, kot so skrajšanje časa operativnega posega, natančna brez krvna disekcija, zmanjšanje zapletov celjenja reseciranih organov in s tem kvalitetnejše okrevanje. V ospredju uporabe so napredni bipolarni električni instrumenti in harmonični skalpel, ki temelji na ultrazvočni energiji.

Ultrazvočna energija je po naših izkušnjah v ginekološki kirurgiji enakovredna električni. Pri vezivnem tkivu ima glede koagulacijskih efektov pred slednjo celo prednost, dokazano ima najnižjo lateralno širjenje toplote in je ustrezna izbira pri citoreduktivni kirurgiji raka jajčnika.

Literatura

1. Battig CG. Electrosurgical burn injuries and their prevention. *JAMA*, 1968; 204, 1025-9.
2. Esposito JM. The laparoscopist and electrosurgery. *Am J Obstet Gynecol*, 1976; 126, 633-7.
3. Feil W. Ultracision-The Harmonic Scalpel. *User Manual. Ethicon Endo-Surgery*. 1998.
4. Garry RRH.. Instrumentation for Laparoscopic Surgery. *Laparoscopic Hysterectomy*. . *Oxford: Blackwell Science*, 1993;36.
5. Sutton C. Power sources in endoscopic surgery. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 1995; 7, 248-56.
6. Lamberton GR, Hsi RS, Jin DH, Lindler TU, Jellison FC, Baldwin DD.. Prospective comparison of four laparoscopic vessel ligation devices. *J Endourol*. 2008; 22, 2307-12.
7. Lyons SD, Law KSK. Laparoscopic vessel sealing technologies. *J Minim Invasive Gynecol*. 2013;20:301-7.
8. Kirmizi S, Kayaalp C, Karagul S, et al. Comparison of Harmonic scalpel and Ligasure devices in laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass. *Videosurgery and Other Miniinvasive Techniques*. 2017;12(1):28-31.
9. Cheng, H., Clymer, J.W, Sadeghirad, B. *et al*. Performance of Harmonic devices in surgical oncology: an umbrella review of the evidence. *World J Surg Onc*. 2018; 16, 2.

POOPERATIVNA OBRAVNAVA BOLNIC Z RAKOM JAJČNIKOV

Maja Pakiž

Izveček

Osnovno zdravljenje bolnic z rakom jajčnikov zajema v večini primerov kirurški poseg. Namen kirurškega posega, ne glede na to, v kakšnem zaporedju se ga načrtuje v povezavi s sistemskim zdravljenjem, je pri omejeni bolezni postavitev stadija in pri razsejani bolezni odstranitev vseh vidnih tumorjev. Posegi so navadno obsežni in povezani s kirurško (in tumorsko) poškodbo tkiv na večji površini. Perioperativni stres in zapleti vodijo v podaljšanje okrevanja in zamik nadaljevanja onkološkega zdravljenja. Osnovni namen proučevanja ustrezne pred, med in pooperativne obravnave je tako zniževanje stresnega odziva organizma, zniževanje verjetnosti pooperativnih zapletov, ustreznega nadzora in pravočasne diagnostike zapletov ter s tem zagotoviti čim hitrejšo okrevanje bolnice. Najbolj optimalna obravnava je večdisciplinska in v sodobnem razvitem svetu temelji na principih kirurgije s pospešenim okrevanjem (ang. ERAS). Z dokazi podprta načela kažejo dobrobit ERAS protokolov, v praksi pa ostaja velik izziv uspešna implementacija priporočil v vsakdanje delo.

Uvod

Zdravljenje raka jajčnikov zajema kirurški poseg, ki je lahko načrtovan kot začetek zdravljenja ali kot intervalni poseg po predoperativni kemoterapiji. Nekatere (redkejšje) oblike rakov jajčnika se zdravijo samo s kirurškim posegom. V zgodnjih stadijih bolezni, ko je tumor omejen, slikovno in klinično, na jajčnik, se poseg izvede za postavitev stadija in zajema še odstranitev na videz zdravih tkiv (bezgavke, omentum, biopsije peritoneja). Pri razsejani bolezni pa je namen operativnega posega odstranitev vseh makroskopsko vidnih tumorjev, kar je lahko povezano z obsežno operativno (in tumorsko) poškodbo tkiv. Vsak poseg je tako povezan s stresnim odzivom organizma, ki lahko vodi do dodatnih poškodb in težav z okrevanjem in celjenjem.

Tradicionalna oskrba kirurških bolnikov temelji na ukrepih, ki so se pojavili zgodovinsko gledano nekje v drugi polovici 19. stoletja, ko je prišlo do prvega večjega razmaha kirurških posegov, predvsem ob razvoju anestezije in antiseptike. Sem sodijo na primer uporabe drenov, mehničnega čiščenja črevesa, dolgotrajno stradanje pred in po posegu in tako dalje. Večina tradicionalni ukrepov, ki se uporabljajo v kirurški oskrbi, tako izvira iz časov pred uvedbo sodobne asepsse, sodobne anestezije, razvoja diagnostičnih orodij (slikovnih, laboratorijskih), in seveda antibiotikov. Prav tako večina teh ukrepov temelji na tradiciji, ne na z dokazi podprti medicini. Nekje po letu 2000 pa se je pojavil intenzivni razvoj veje medicine, ki je začela proučevati smiselnost tradicionalnih oboperativnih ukrepov, predvsem pa iskati dokaze za učinkovitost ukrepov v smislu zmanjševanja oboperativnega stresa in zapletov ter s tem pospeševati in izboljšati okrevanje. Prvotno se je pojavil izraz "fast track protocol" v kolorektalni kirurgiji, kasneje pa "enhanced recovery after surgery". ERAS® Society pripravlja posodobljena priporočila za z dokazi podprto obravnavo bolnikov po različnih vrstah operacij, prav tako pa

pripravlja sisteme beleženja in spremljanja zapletov ter pomaga z implementacijo postopkov v vsakodnevno prakso.

Oboperativna obravnava bolnic z rakom jajčnikov

Za področje obravnave bolnic z rakom jajčnikov imamo na evropskem področju dva pomembnejša dokumenta s priporočili, in sicer ERAS priporočila za oboperativno obravnavo žensk z ginekološkimi raki, prvotno izdanega leta 2016 in posodobljenega 2019, ter priporočila Evropskega združenja za ginekološko onkologijo (ESGO) za oboperativno obravnavo žensk, ki so operirane zaradi napredovalega raka jajčnikov.

V skladu z ERAS načeli je izjemnega pomena preprečevanje in zmanjševanje stresnega odziva organizma ob večjem operativnem posegu, kar vodi v prijaznejše in hitrejše okrevanje, z manj zapleti. Najpogostejši dejavniki, ki vplivajo na okrevanje, so pooperativna slabost in bruhanje, paralitični ileus, bolečina, trombombolični in vnetni zapleti. Učinkoviti ukrepi, ki dokazano zmanjšujejo naštete dejavnike, so krajšanje predoperativnega stradanja (do 6 ur za trdo hrano in do 2 uri za bistro tekočine), čim prejšnja uvedba trde hrane, po možnosti že na dan operativnega posega, aktivno preprečevanje slabosti z rednim dajanjem antiemetikov na dan posega, učinkovito lajšanje bolečin z rednimi visokimi odmerki neopioidnih analgetikov, z opioidnimi analgetiki, omejenimi na dan posega, z multimodalnim pristopom lajšanja bolečin (na primer infiltracija lokalnega anestetika v operativno rano, epiduralna ali druga področna analgezija). Preprečevanje vnetnih zapletov se svetuje z uporabo enkratnega odmerka antibiotika pred rezom kože. Preprečevanje trombomboličnih zapletov se svetuje z uporabo elastičnih nogavic, čim hitrejše mobilizacije in preventivnimi odmerki nizkomolekularnih heparinov, pri operaciji zaradi napredovalega raka jajčnika se svetuje podaljšana profilaksa do 28 dni.

Tradicionalni ukrepi, s katerimi se je v preteklosti trudilo preprečevati zaplete, kot so dolgotrajno stradanje pred posegom, mehansko čiščenje črevesa, uporaba karence po posegu, uporaba drenov, uporaba nazogastrične sonde, podaljšana uporaba urinskega katetra, podaljšana antibiotična profilaksa, so se izkazali za neučinkovite, oziroma v nekaterih primerih dejansko škodljive. Na primer mehansko čiščenje črevesa, dolgotrajno stradanje in karenc po posegu, infuzije prekomernih količin tekočin in podaljšana uporaba opioidov so v raziskavah celo povečali pooperativno slabost, bruhanje in paralitični ileus, povezani so bili s klinično pomembno dehidracijo in elektrolitnim neravnotežjem pred posegom ter motnjami v presnovi glukoze po posegu.

Pokazalo se je, da rutinska uporaba drenov ne prepreči zapletov (recimo dehiscence črevesne anastomoze ali limfocist, slednjih je bilo ob uporabi drenov celo več) in čeprav v nekaterih raziskavah lahko zaplet krvavitve ugotovimo nekoliko prej, raziskave niso pokazale, da bi se ob odsotnem drenu in zapletu odreagiralo bistveno počasneje, vpliva na celokupni pooperativni izhod ni bilo. V nekaterih raziskavah je prisotnost drena celo podaljšala reakcijski čas na zaplet, saj se je videlo klinično in laboratorijsko poslabšanje pacientov, ker pa je bil dren zamašen ali zaradi drugega vzroka po njem ni bilo patološkega iztekanja, se je z odzivom na poslabšanje pacienta čakalo. Hkrati pa so nekatere raziskave pokazale, da se na drenu, položenem v podkožje na primer, že po dveh urah naredi mikrofilm, ki vsebuje bakterije. Tako dren, še posebej, če je dolgo prisoten,

celo postane vir okužbe, hkrati je opisano, da lahko mehansko povzroči škodo ob anastomozi. Edina indikacija za nastavitev drena tako obstaja že formiran absces, ki potrebuje drenažo. V tem primeru se v sodobni medicini najpogosteje poslužujemo metod interventne radiologije, reoperacije zaradi abscesa se tako zmanjšujejo.

Celovita obravnava po operativnem posegu zajema tudi skrb za pridružena soobolenja in njihovo obravnavo (na primer urejenost sladkorne bolezni), prav tako skrb za duševno zdravje, vključno z obravnavo pri psihologu ali psihiatru, če je to potrebno. Pooperativno je potreben tudi posvet o spolnem življenju po odpustu domov in dolgoročneje.

Implementacija sodobne oboperativne obravnave in zaključek

Spremeniti sledenje tradicionalni oboperativni obravnavi bolnikov, čeprav večina principov izhaja izpred več kot 100 let, je velik izziv. V osnovi predstavlja težavo vnesti vsako spremembo v okolje, kjer ljudje delajo v svoji tako imenovani coni udobja. Ko so jim dogodki znani, predvidljivi, povezani z občutkov varnosti in rutine. Pri uvajanju sprememb v oboperativnem obdobju predstavlja dodatno težavo dejstvo, da je potrebno spremeniti protokole in obnašanje več različnih profilov zdravstvenih delavcev (torej poleg kirurgov različnih specialnosti, tudi medicinske sestre, fizioterapevte, anesteziologe, in tako naprej), pa tudi bolnic. ERAS Society se zaveda tega problema in intenzivno proučuje metode implementacijske znanosti, s katerimi bi se pospešilo uvajanje sprememb protokolov v vsakdanjo prakso. Za uspešno implementacijo priporočil (ne samo teh) ni dovolj, da so priporočila sprejeta in dostopna, potrebno je tudi sistematično izobraževanje kadra in izvajanje ustrezne vodstvene funkcije, s katero se premostijo osebni faktorji, ki zavirajo spremembe. Prav tako je potrebna zunanja motivacija, v smislu sistemskih sprememb (kot na primer, da je večkrat jasno pokazano, da je implementacija sodobne oboperativne obravnave povezana z nižjimi stroški in večjim zadovoljstvom bolnikov, kar s pridom izkoriščajo nekateri tuji zdravstveni sistemi). Tradicija je izjemno trdovratna, za uspešne spremembe je potrebno zelo veliko truda in let, da se uveljavijo. Pa čeprav vemo, da s tradicionalnimi ukrepi pogosto dejansko delamo škodo; raziskave so pokazale, da ima na splošno 30 do 40 % bolnikov izvedeno zdravljenje, ki ne temelji na znanstvenih dokazih, in kar 20 do 25 % bolnikov prejme zdravljenje, ki ni smiselno ali pa celo škodi.

Literatura

1. Fischer F, Lange K, Kloese K, Greiner W, Kraemer A. Barriers and Strategies in Guideline Implementation – A scoping review. 2016;4:36.
2. Fotopoulou C, Planchamp F, Ayutu T, et al. European Society of Gynaecological Oncology guidelines for the peri-operative management of advanced ovarian cancer patients undergoing debulking surgery. *Int J Gynecol Cancer*. 2021;31:1199 – 1206.
3. Nelson G, Altman AD, Nick A, et al. Guidelines for postoperative care in gynecologic/oncology surgery: Enhanced Recovery after After Surgery (ERAS[®]) Society recommendations-Part I. *Gynecol Oncol*. 2016;140:313 – 22.
4. Nelson G, Altman AD, Nick A, et al. Guidelines for postoperative care in gynecologic/oncology surgery: Enhanced Recovery after After Surgery (ERAS[®]) Society recommendations-Part II. *Gynecol Oncol*. 2016;140:323 – 32.
5. Nelson G, Bakkum-Gamez J, Kalogera E, et al. Guidelines for perioperative care in gynecologic/oncology surgery; Enhanced Recovery after Surgery (ERAS) Society recommendations-2019 update. *Int J Gynecol Cancer*. 2019;29:651 – 668.
6. Bisch SP, Jago CA, Kalogera E, et al. Outcomes of enhanced recovery after surgery (ERAS) in gynecologic oncology – A systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol*. 2021;161:46 – 55.
7. Bhandoria GP, Bhandakar P, Ahuja V, et al. Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) in gynecologic oncology; in international survey of peri-operative practice. *Int J Gynecol Cancer*. 2020;30:1471 – 1478.

HORMONSKA NADOMESTNA TERAPIJA PRI BOLNICAH Z RAKOM JAJČNIKOV

Nina Kovačević

Izvleček

Približno 40 % žensk z ginekološkimi malignimi boleznimi je ob postavitvi diagnoze pred ali v peri-menopavzi. Kombinirana terapija, ki vključuje kirurško zdravljenje, sistemske terapije in/ali obsevanje pogosto povzroči inducirano menopavzo. Inducirano menopavzo opredeljujemo kot izostanek menstruacij po obojestranski ovariektomiji ali po prenehanju delovanja jajčnikov zaradi sistemske terapije ali obsevanja medenice. V primerjavi z menopavzo, ki nastopi po naravni poti, nastopi inducirana menopavza akutno oziroma hitreje in posledično je tudi pojav hipoestrogenega stanja povezan s hujšimi simptomi ter negativnejšim vplivom na kakovost življenja. Težave vključujejo vazomotorične simptome, genitourinarni sindrom povezan s spolno in urinsko disfunkcijo, izgubo kostne mase in povečano tveganje za srčno-žilna obolenja. Sistemska in lokalna hormonska nadomestna terapija (HNT) sta najučinkovitejši pri zdravljenju simptomov menopavze, vendar se v populaciji bolnic z ginekološkimi malignimi obolenji premalo uporabljata. Namen tega prispevka je razjasniti uporabo hormonske nadomestne terapije pri ženskah z rakom jajčnikov (vključno z rakom jajcevodov in primarnim peritonealnim rakom), mejno malignimi tumorji jajčnikov in uporabo hormonske terapije pri genetski obremenjenosti za rak jajčnikov in dojke.

Genitourinarni sindrom je stanje, ki opisuje skupek sprememb, ki nastanejo zaradi pomanjkanja ženskega spolnega hormona estrogena. Značilno pride do upada ženskih spolnih hormonov v obdobju menopavze, ko jajčniki prenehajo delovati. Nedelovanje jajčnikov in posledično menopavza lahko nastopi tudi kot posledica zdravljenja raka dojke ali raka rodil, zaradi sistemske terapije, obsevanja trebuha ali kirurške odstranitve jajčnikov.

Genitourinarni sindrom je kronično, napredujoče stanje, ki vpliva na zunanje spolovilo, nožnico, spodnja sečila in tudi na spolnost. Značilen je širok nabor znakov, simptomov in težav, ki so značilni za pomenopavalzne ženske in lahko zelo okrnijo kvaliteto življenja, predvsem pri spolno aktivnih ženskah. Najpogostejše težave, s katerimi se srečujejo ženske so suha nožnica, boleči spolni odnosi in zmanjšano vlaženje nožnice. Znaki in simptomi genitourinarnega sindroma so prikazani v Tabeli 1.

Tabela 1: Znaki in simptomi genitourinarnega sindroma

GENITALIJE	SEČILA	SPOLNOST
Suha nožnica	Dizurija	Disparevnija
Draženje nožnice	Urgenca	Zmanjšana vlažnost
Pekoč občutek in srbečica	Frekvenca	Krvavitev in izcedek po spolnem odnosu
Tanke in sive pubične dlake	Ponavljajoče okužne sečil	Zmanjšano vznburjenje
Bolečina in občutek tiščanja	Cistokela	Nezmožnost dosege orgazma
Zdrs medeničnih organov	Stresna urinska inkontinenca	Izguba libida
Zožitev introitusa in nožnice	Urgentna urinska inkontinenca	Pelvična bolečina
Bleda sluznica nožnice	Hematurija	
Petehije nožnice in materničnega vratu	Nocturija	
Atrofija sramnih ustnic		

Za razliko od vazomotornih menopavzalnih težav (kot so nespečnost, nočni oblivi, oblivi, razdražljivost, slabša koncentracija, čustvena labilnost), ki so najizrazitejše ob nastopu menopavze in nato s časom slabijo oziroma izginejo, pa je pogostost in jakost težav pri genitourinarnem sindromu z leti vedno bolj izrazita. Omenjeni simptomi se redko spontano razrešijo in če jih ne blažimo oziroma ne zdravimo imajo s časom vedno bolj negativen vpliv na kvalitetno življenje, intimnost in partnerski odnos.

Zdravljenje je usmerjeno v lajšanje simptomov in težav. Možnosti zdravljenja so hormonske z lokalnim ali sistemskim nadomeščanjem hormonov, ali pa ne-hormonske in spremembe življenjskih navad. Žal ne obstaja enoten način zdravljenja, ki bi enako učinkovito olajšal težave pri vseh ženskah. Včasih je potrebno kar nekaj časa in napora, predno se odkrije najprimernejša oblika pomoči za vsako posameznico. Vsekakor je potrebno poudariti, da izogibanje spolnosti, ne reši težav, temveč jih le še poslabša.

Najučinkovitejša je hormonska nadomestna terapija (HNT), kjer nadomeščamo hormon estrogen in/ali progesteron. Estrogen lahko nadomeščamo lokalno v obliki tablet/vaginalet, ki jih ženska vstavi v nožnico ali sistemsko v obliki razpršila, obližev, tablet ali podkožnih injekcij (Tabela 2). Za lajšanje genitourinarnih težav, predvsem suhe nožnice, se je izkazalo, da je lokalno zdravljenje učinkovitejše kot sistemsko.

Tabela 2: Možnosti zdravljenja genitourinarnega sindroma

HORMONSKO ZDRAVLJENJE	NE-HORMONSKO ZDRAVLJENJE	SPREMEMBA ŽIVLJENJSKIH NAVAD
Estrogen - Tablete - Razpršilo - Obliž - Podkožne injekcije	Lubrikanti	Prenehanje kajenja in zdrav življenjski slog
	Vlažilci nožnice	Tehnike sproščanja mišic medeničnega dna
	Laser	Ne se izogibati spolnosti
	Vitamin D in vitamin E	
	Probiotiki	

Ko je hormonsko zdravljenje kontraindicirano se poslužujemo nehormonskega pristopa zdravljenja. Poskušamo omiliti težave, ki so najbolj izrazite. Navadno je to suha nožnica in v takem primeru pristopimo z uporabo lubrikantov in vlažilcev nožnice. Lubrikanti so lahko na vodni, silikonski ali oljni osnovi in se ne vpijejo v sluznico nožnice. Delujejo takoj in z njimi dosežemo začasno olajšanje težav. Njihova uporaba se priporoča tik pred spolnim odnosom, saj zmanjšajo trenje med spolnim aktom. Naslednja možnost je uporaba vlažilcev nožnice, kjer pa je smiselna njihova redna dolgotrajna uporaba. Vežejo se na sluznico nožnice, povečajo vlažnost nožnice in posnemajo izločanje sluzi iz nožnice. Imajo tudi vpliv na kisel pH v nožnici.

Če je zaradi ozke in suhe nožnice boleča penetracija spolnega uda med odnosom lahko na predel vhoda v nožnico ženske pred spolnim odnosom nanesejo lidokainski gel, ki zmanjša nelagodje in bolečino.

Opisovane so tudi ostale alternativne oblike zdravljenja, kot je uživanje kapsul vitamina D, vitamina E, probiotikov ali fitoestrogenov, vendar je zaenkrat premalo z dokazi podprtih raziskav, ki bi potrdile njihovo učinkovitost.

Spolnost je pomembna. Pri spolnem odnosu se poveča prekrvavitev nožnice, večji pretok krvi, pa spodbuja celice v sluznici nožnice, da izločajo sluz. Pri tem seveda tudi ne smemo pozabiti na pomen predigre.

Obravnava ženske s težavami v spolnosti, kot so izguba spolne sle, boleči spolni odnosi zaradi suhe nožnice, nedoseganje vzbujenja in ali orgazma je bolj zapletena in zahteva multidisciplinaren pristop. Način obravnave oziroma zdravljenja je odvisen od stopnje izraženosti težav. Če so za suho nožnico sprva dovolj že lubrikanti in vlažilci, pa je pri napredujočih težavah včasih potrebno vključiti tudi fizioterapevta, psihologa ali specialista spolne medicine. Osebni zdravnik, izbrani ginekolog ali onkolog je primeren sogovornik ženski s težavami kot so uhajanje

urina, boleči spolni odnosi, zdrs medeničnih organov, suha nožnica in podobno. Le-ta ji lahko svetuje, jo poduči o njenih tegobah in ustrezno lajša ali zdravi omenjene težave.

Približno 30 % žensk z diagnozo raka jajčnikov po citoreduktivni operaciji razvije moteče simptome menopavze. Objavljene so bile že številne randomizirane in opazovalne raziskave, ki opisujejo uporabo hormonske nadomestne terapije pri epitelijem raku jajčnikov brez vpliva na celokupno preživetje in brez vpliva na obdobje brez ponovitve bolezni. Izjemi sta serzni podtip nizkega gradusa in endometrioidnem podtip raka jajčnikov, ki se lahko odzivata na anti-estrogensko zdravljenje. Zato se za ta dva podtipa raka jajčnikov odsvetuje uporaba HNT (Tabela 3).

Tabela 3: Uporaba HNT pri bolnicah z ginekološkimi raki

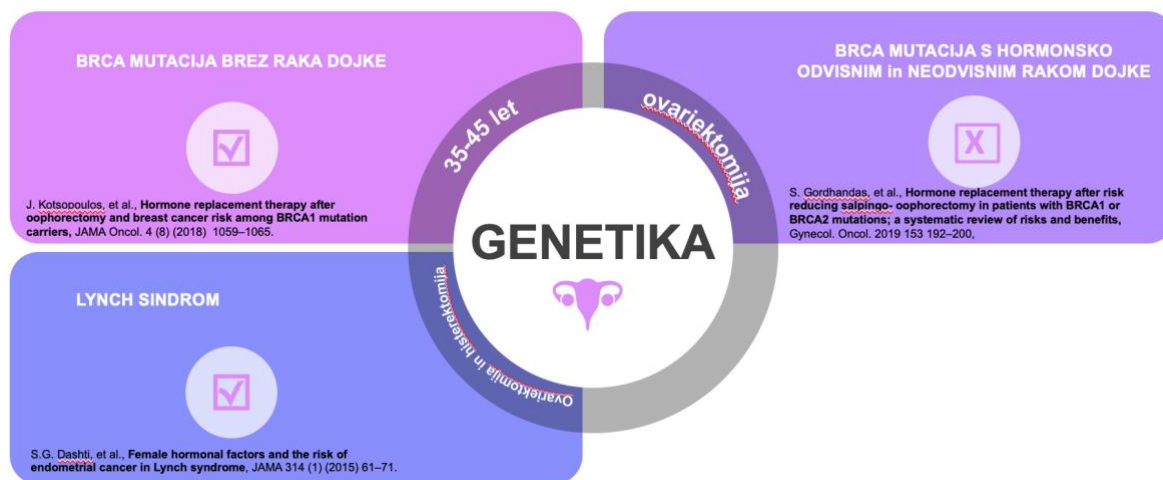
GYNECOLOGICAL MALIGNANCY	RECOMMENDATION	SELECTED ARTICLES	LEVEL OF EVIDENCE	NOTE
OVARIAN CANCER				
High grade serous	HT acceptable	Ding et al. 2015	meta-analysis	HT is not associated with poorer clinical outcome, epithelial ovarian cancers
Low grade serous	HT not recommended	Gershenson et al. 2012 in 2017	retrospective study	64 patients, high rate of hormone receptor expression and maintenance anti-endocrine therapy
		Sinno et al. 2020	NAMS clinical practice statement	not sufficient safety data available, cancer may respond to anti-estrogen therapy
Endometrioid	HT not acceptable	Sinno et al. 2020	NAMS clinical practice statement	not sufficient safety data available, cancer may respond to anti-estrogen therapy
Clear cell	HT not recommended	Didar et al. 2023	meta-analysis	increased risk of venous thrombembolism events
Mucinous	HT acceptable	Ding et al. 2015	meta-analysis	HT is not associated with poorer clinical outcome, epithelial ovarian cancers
BORDERLINE OVARIAN TUMOR				
BOT- mucinous	HT acceptable	Rousset-Jablonski et al. 2020	meta-analysis	HT is not associated with poorer clinical outcome
BOT- serous	HT not recommended	Rousset-Jablonski et al. 2020	meta-analysis	with high risk histological criteria (micropapillary pattern, stromal microinvasion, peritoneal implants)

HNT se lahko uporablja pri ženskah, ki so bile zdravljene zaradi mejno malignega tumorja jajčnika. Pri mucinoznem podtipu ni dodatnih omejitev ob predpisovanju HNT. Pri seroznem podtipu z visoko rizičnimi histološkimi kriteriji (mikropapilarni vzorec rasti, stromalna

mikroinvazija ali peritonealni depoziti) pa obstaja večja verjetnost invazivne, potencialno hormonske odvisne ponovitve bolezni. Previdnost je potrebna pri predpisovanju HNT pri seroznem podtipu mejno malignega raka jajčnikov, ki ima katero izmed histološko visoko rizičnih lastnosti. HNT lahko brez dodatnih omejitev predpisujemo pri seroznemu podtipu mejno malignega tumorja jajčnikov

Ženskam družinsko obremenjenostjo za rak dojke in jajčnika, ki imajo znano mutacijo gena BRCA se priporoča preventivna obojestransko adneksektomija v starosti med 35 in 45 let. S tem zmanjšamo tveganje za nastanek raka jajčnikov. Ob tem ženska vstopi v menopavzo, ki negativno vpliva na dolgoročno zdravje in kakovost življenja. Čeprav je HNT učinkovita pri lajšanju stranskih učinkov menopavze, so zdravniki pogosto previdni glede njene uporabe zaradi znanih tveganj. Za nosilke mutacije BRCA gena brez osebne anamneze raka dojke, ki so imele opravljeno obojestransko preventivno adneksektomijo, lahko kratkotrajna HNT izboljša kakovost življenja. V prospektivni, longitudinalni kohortni študiji, ki je vključevala 872 žensk z mutacijo BRCA1, ki so jih spremljali v povprečju 7,6 let, uporaba HNT ni bila povezana s povečanjem incidence raka dojke v primerjavi z osebami, ki nikoli niso uporabljale HNT (10,3 % v primerjavi z 10,7 %, $P = 0,89$). HNT se je treba izogibati pri nosilkah mutacije BRCA gena z anamnezo hormonsko odvisnega raka dojke zaradi povečanega tveganja za ponovitev malignoma. Previdnost je priporočljiva tudi pri ženskah s trojnim negativnim rakom dojke. Pri ženskah z Lynch sindromom, ki so imele opravljeno preventivno histerektomijo z obojestransko adneksektomijo, lahko za lajšanje simptomov menopavze uporabimo HNT samo z estrogenom. V kolikor ženska ni imela opravljene preventivne ginekološke operacije in ima maternico, potem je poleg estrogena potrebno uvesti še progesteron v sklopu HNT (Graf 1).

Graf 1: Uporaba HNT pri ženskah z družinsko obremenjenostjo za rak dojke in jajčnikov



Literatura

1. F. Guidozi, A. Daponte, Estrogen replacement therapy for ovarian carcinoma survivors: a randomized controlled trial, *Cancer* 86 (6) (1999) 1013–1018.
2. M. Ursic-Vrscaj, S. Bebar, M.P. Zakelj, Hormone replacement therapy after invasive ovarian serous cystadenocarcinoma treatment: the effect on survival, *Menopause* 8 (1) (2001) 70–75.
3. C. Mascarenhas, et al., Use of hormone replacement therapy before and after ovarian cancer diagnosis and ovarian cancer survival, *Int. J. Cancer* 119 (12) (2006) 2907–2915.
4. R.A. Eeles, et al., Adjuvant hormone therapy may improve survival in epithelial ovarian cancer: results of the AHT randomized trial, *J. Clin. Oncol.* 33 (35) (2015) 4138–4144.
5. D. Li, C.Y. Ding, L.H. Qiu, Postoperative hormone replacement therapy for epithelial ovarian cancer patients: a systematic review and meta-analysis, *Gynecol. Oncol.* 139 (2) (2015) 355–362.
6. D.M. Gershenson, et al., Hormonal maintenance therapy for women with low-grade serous cancer of the ovary or peritoneum, *J. Clin. Oncol.* 35 (10) (2017) 1103–1111.
7. D.M. Gershenson, et al., Hormonal therapy for recurrent low-grade serous carcinoma of the ovary or peritoneum, *Gynecol. Oncol.* 125 (3) (2012) 661–666.
8. A K Sinno et al. Hormone therapy (HT) in women with gynecologic cancers and in women at high risk for developing a gynecologic cancer: A Society of Gynecologic Oncology (SGO) clinical practice statement: This practice statement has been endorsed by The North American Menopause Society, *Gynecol Oncol.* 157 (2) (2020):303-306.
9. C. Rousset-Jablonski et al. Borderline Ovarian Tumours: CNGOFS Guidelines for Clinical Practice - Hormonal Contraception and MHT/HRT after Borderline Ovarian Tumour, *Gynecol Obstet Fertil Senol.* 48 (3) (2020) 337-340.

PARP INHIBITORJI PRI RAKU JAJČNIKOV: V DOBREM IN V SLABEM

Maja Ravnik

Izvelek

Pri raku jajčnika imamo po zaključenem primarnem zdravljenju (operaciji in sistemski terapiji) več možnosti nadaljevanja zdravljenja bolnic. Kakšen pristop bomo izbrali je odvisno od več dejavnikov; izhodiščnega stadija bolezni in odgovora na primarno zdravljenje. V kolikor ima bolnica izhodiščni stadij bolezni FIGO I, običajno sledi redno sledenje bolezni. Dodatna terapija tukaj ni potrebna. V primeru višjih stadijev pa imamo več možnosti, kar je odvisno od samega odgovora bolezni na uvedeno terapijo prve linije in nenazadnje od izbire bolnice.

V kolikor je bolezen napredovala med samim začetnim zdravljenjem, moramo zamenjati sistemsko zdravljenje z novo linijo. V kolikor je bil po prvem zdravljenju dosežen dober odgovor bolezni, lahko bolnici ponudimo vzdrževalno terapijo, bodisi s PARP inhibitorji ali bevacizumabom. Izbor PARP inhibitorja je odvisen tudi od prisotnosti mutacije v BRCA genu.

Uvod

Epitelijski rak jajčnikov, rak jajcevodov in primarni peritonealni serozni karcinom (PPSC) imajo enak kliničen potek in enako sistemsko zdravljenje, zato so vsi obravnavani enako. Sistemsko zdravljenje pri epitelijskem raku jajčnikov, jajcevodov in PPSC uporabljamo v sklopu primarnega zdravljenja in tudi pri zdravljenju ponovitve bolezni. Pri raku jajčnika imamo po zaključenem primarnem zdravljenju (operaciji in sistemski terapiji) več možnosti nadaljevanja zdravljenja bolnic. Kakšen pristop bomo izbrali je odvisno od več dejavnikov; izhodiščnega stadija bolezni in odgovora na primarno zdravljenje.

Nižji stadiji

V kolikor ima bolnica izhodiščni stadij bolezni FIGO I, običajno sledi redno sledenje bolezni. Dodatna terapija ni potrebna.

Višji izhodiščni stadiji - napredovala bolezen

V primeru višjih stadijev bolezni imamo več možnosti, kar je odvisno od samega odgovora bolezni na uvedeno terapijo prve linije in nenazadnje od izbire bolnice. Pri bolnicah z napredovalo boleznijo imamo za vzdrževalno zdravljenje na voljo dve vrsti tarčnih zdravil: bevacizumab in zaviralce PARP (ang. Poly ADP - Ribose Polymerase).

Zaviralci PARP

V kliničnih raziskavah je bilo preizkušenih več PARP inhibitorjev, vendar imamo v Sloveniji možnost uporabe dveh: olapariba (Lymparza®) in nirapariba (Zejula®). Veliparib, tretji preizkušen PARP inhibitor, ki se je izkazal kot učinkovit pa v Sloveniji ni registriran. Možnost vzdrževalne terapije s PARP inhibitorji je zato že vključena v Slovenska priporočila za obravnavo bolnic z rakom jajčnikov (Slika 1).

TARČNA ZDRAVILA
<ul style="list-style-type: none">• <i>Bevacizumab:</i><ul style="list-style-type: none">- možnost pri stadiju IIIB, IIIC ali IV- sočasno s kemoterapijo in kot vzdrževalno zdravljenje v monoterapiji po koncu zdravljenja s kemoterapijo (ne glede mutacijo v genu BRCA 1/2)- pri bolnicah z mutacijo BRCA 1/2 ali okvaro homologne rekombinacije lahko v kombinaciji z vzdrževalnim zdravljenjem z olaparibom (financiranje kombiniranega zdravljenja s strani ZZS še ni odobreno)• <i>Olaparib:</i><ul style="list-style-type: none">- možnost pri stadiju III ali IV- vzdrževalno zdravljenje v monoterapiji pri bolnicah z rakom visoke stopnje malignosti, ki so v popolnem ali delnem odzivu po zaključni prvi liniji kemoterapije na osnovi platine (le bolnice z mutacijo v genu BRCA 1/2)• <i>Niraparib:</i><ul style="list-style-type: none">- možnost pri stadiju III ali IV- vzdrževalno zdravljenje v monoterapiji pri bolnicah z rakom visoke stopnje malignosti, ki so v popolnem ali delnem odzivu po zaključni prvi liniji kemoterapije na osnovi platine (ne glede na mutacijo v genu BRCA 1/2)

Slika 1. Izsek iz Slovenskih priporočil za obravnavno bolnic z rakom jajčnikov (v pripravi).

Olaparib

Olaparib je prvo registrirano tarčno zdravilo iz skupine zaviralcev PARP proteinov, ki sodelujejo pri popravljanju napak v DNA. Učinkovitost vzdrževalne terapije z olaparibom je med drugim potrdila klinična raziskava SOLO-1. Vse vključene bolnice so imele izhodiščno napredovalo obliko bolezni (stadij FIGO III ali IV) in dokazano mutacijo v BRCA 1/2 genu. Prav tako so prejele sistemsko zdravljenje s kemoterapijo na osnovi platine. Raziskava je dokazala, da je vzdrževalna terapija z olaparibom, ki so ga bolnice prejemale 2 leti po uspešno zaključenem primarnem zdravljenju, omogočila zmanjšanje možnosti ponovitve bolezni ali smrti za 70%. Tudi kasnejši podatki spremljanja teh bolnic so pokazali, da je več kot 50% vključenih bolnic 5 let po zaključku terapije brez bolezni.

Na podlagi teh rezultatov je ZZS registrirala olaparib (Lymparza®) kot vzdrževalno terapijo pri bolnicah z napredovalim (FIGO stadij III in IV) epiteljskim rakom jajčnikov, jajcevodov ali PPSC visoke stopnje malignosti z zarodno ali somatsko mutacijo gena BRCA 1/2 z delnim ali popolnim odgovorom po zaključni prvi liniji kemoterapije na osnovi platine.

Zdravljenje po zaključni kemoterapiji: Olaparib je peroralno zdravilo v obliki tablet (150mg, 100mg, 50mg tablete). Priporočen začetni dnevni odmerek olapariba je 2 x 300 mg. Trajanje vzdrževalnega zdravljenja je 24 mesecev.

Niraparib

Niraparib je drugi zaviralec PARP, ki je registriran kot monoterapija za vzdrževalno zdravljenje pri bolnicah z napredovalim epiteljskim rakom jajčnikov, jajcevodov ali PPSC visoke stopnje malignosti. Kot so pokazale že izhodiščne študije pri bolnicah s ponovitvijo bolezni, je niraparib učinkovit ne glede na prisotnost mutacije gena BRCA 1/2. V klinični raziskavi PRIMA, kjer je bil niraparib testiran kot vzdrževalno zdravljenje po prvi liniji zdravljenja s kemoterapijo na osnovi platine, je bila dokazana dobrobit terapije pri tistih bolnicah, ki so imele po zaključenem

primarnem zdravljenju dosežen delni odgovor boleznici (8.3 mesecev vs. 5.6 mesecev v skupini placebo, HR 0.60). V skupini bolnic, ki so imele po zaključenem primarnem zdravljenju popolni odgovor, pa je čas brez ponovitve boleznici ali smrti bil 16.4 mesecev vs. 9.5 mesecev v skupini s placebom (HR 0.60). Niraparib (Zejula®) je tako ZZS odobrila kot monoterapijo za vzdrževalno zdravljenje pri bolnicah z napredovalim epiteljskim rakom jajčnikov, jajcevodov ali PPSC visoke stopnje malignosti z ali brez mutacije gena BRCA 1/2 z delnim ali popolnim odgovorom po zaključeni prvi liniji kemoterapije na osnovi platine. Je peroralno zdravilo v obliki kapsul (100 mg kapsule). Priporočen začetni dnevni odmerek nirapariba je 200 mg ali 300 mg v enem odmerku. Priporočeno trajanje vzdrževalnega zdravljenja je 36 mesecev.

Stranski učinki zdravljenja

Stranski učinki zdravljenja z olaparibom in niraparibom so si zelo podobni in večinoma se pojavljajo v blažjih oblikah. Najpogosteje se pojavljajo slabost in bruhanje, utrujenost (fatigue), anemija, neutro- in trombopenija, redkeje driska ali zaprtost, bolečine v trebuhu, glavobol. Stanske učinke lahko zelo dobro odpravljamo z že znano podporno terapijo oziroma redno telesno aktivnostjo (utrujenost).

Zaključek

Možnost vzdrževalne terapije pri bolnicah z izhodiščno napredovalimi stadiji epiteljskega raka jajčnika so se v zadnjih letih močno razširile, v prid dolgoročnega in kvalitetnega nadzora nad boleznijo. Soočamo se z rezultati večletnega preživetja brez boleznici, kar smo pred uvajanjem tovrstnega zdravljenja le redko zasledili. Z napredovanjem spoznanj in razvoja medikamentozne terapije se bomo v prihodnosti soočali še s prihodom novih in učinkovitih zdravil, kot tudi z morebitnimi kombinacijami le teh. V prid tega govorijo znanstveni izsledki ob uporabi vzdrževalne kombinirane terapije olapariba in bevacizumaba.

Literatura

1. Slovenske smernice za obravnavo bolnic z rakom jajčnikov (v pripravi, 2022).
2. Moore K, Colombo N, Scambia G, et al. Maintenance olaparib with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2018; 379(26): 2495-505.
3. Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J, et al. Niraparib maintenance therapy in platinum-sensitive, recurrent ovarian cancer. *N Engl J Med* 2016;375:2154-2164.
4. González-Martín A, Pothuri B, Vergote I, et al. Niraparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2019; 381(25): 2391-402.

NAŠE IZKUŠNJE S PARP INHIBITORJI PRI RAKU JAJČNIKOV NA OI LJUBLJANA

Erik Škof

Izvelek

Zaviralci PARP (poli-ADP-riboza-polimeraza) so postali del standardnega vzdrževalnega zdravljenja pri bolnicah z napredujočim rakom jajčnikov v Sloveniji - po zaključku zdravljenja z operacijo in kemoterapijo v primarnem zdravljenju ali v zdravljenju ponovitve bolezni. V Sloveniji imamo na voljo dva zaviralca PARP – olaparib in niraparib. Olaparib uporabljamo kadar gre za mutacijo v genih *BRCA 1/2*, medtem ko niraparib lahko uporabljamo ne glede na status genov *BRCA 1/2* v tumorju. Do sedaj smo z olaparibom zdravili 220 bolnic, z niraparibom pa več kot 150 bolnic. Pred kratkim smo pričeli uporabljati v primarnem zdravljenju tudi kombinacijo olapariba in bevacizumaba v primeru okvare homologne rekombinacije (HRD karcinom). V prispevku prikazujemo naše dosedanje izkušnje z zdravljenjem z olaparibom in niraparibom na Onkološkem inštitutu Ljubljana.

Uvod

V Sloveniji smo pričeli uporabljati zdravilo olaparib v letu 2016 kot vzdrževalno zdravljenje bolnic z recidivnim, *BRCA 1/2* mutiranim rakom jajčnikov, po odgovoru na kemoterapijo s platino - na osnovi rezultatov klinične raziskave Study-19. Bolnice so sprva prejemale olaparib 50 mg kapsule v odmerku 2x400mg (2x8 kapsul) na dan vse do leta 2019, ko smo pričeli uporabljati olaparib 150 mg tablete, ki jih bolnice prejemajo v odmerku 2x300mg (2x2 tableti) na dan. Sprememba formulacije olapariba je pripomogla k temu, da beležimo veliko manj slabosti ob jemanju olapariba ob enaki učinkovitosti pri ponovitvi bolezni – raziskava SOLO-2. Naše izkušnje glede učinkovitosti in varnosti zdravljenja z olaparibom pri zdravljenju ponovitve bolezni so bile že objavljene v reviji Onkologija leta 2021 – naši rezultati so bili primerljivi z rezultati raziskav Study-19 in SOLO-2.

V letu 2019 smo pričeli uporabljati olaparib v sklopu primarnega zdravljenja *BRCA 1/2* mutiranega napredujočega raka jajčnikov (FIGO stadij III/IV) kot monoterapija po zaključenem zdravljenju z operacijo in kemoterapijo – na osnovi raziskave SOLO-1. Ker je pogoj za zdravljenje z olaparibom prisotnost mutacije v genih *BRCA 1/2*, smo aktivno pristopili k določanju mutacije v genih *BRCA 1/2*. Na Onkološkem inštitutu Ljubljana od januarja 2019 določamo mutacijo v genih *BRCA 1/2* iz tumorskega tkiva že ob postavitvi diagnoze, ob tem sočasno sprožimo tudi postopek za genetsko onkološko svetovanje – z namenom, da se opredeli vrsta mutacije v genih *BRCA 1/2* (somatska ali zarodna). Preden smo uvedli ta postopek v redno klinično prakso, smo opravili validacijo zanesljivosti našega testiranja mutacije genov *BRCA 1/2* iz tumorja, ki je pokazala 97% zanesljivost naše metode. Rezultate smo pred kratkim objavili v strokovni literaturi. Zaradi testiranja genov *BRCA 1/2* za namen zdravljenja, smo na OI prilagodili tudi klinično pot za genetsko onkološko svetovanje. Za določanje mutacije genov *BRCA 1/2* v tumorju je potrebno

pridobiti tumorsko tkivo z operacijo ali biopsijo. V primeru slabšega splošnega stanja bolnic kot posledica napredovale bolezni in/ali pridruženih bolezni je to včasih nemogoče. V sklopu našega raziskovalnega dela smo uspeli prikazati, da je določanje mutacije v genih *BRCA 1/2* v tumorju možno tudi iz citološkega materiala – doktorsko delo Andreje Gornjec (2019) in doktorsko delo Simone Miceska (2023).

Od leta 2021 imamo na voljo v Sloveniji tudi zdravilo niraparib. Niraparib uporabljamo kot vzdrževalno zdravljenje bolnic z napredovalim rakom jajčnikov, po odgovoru na kemoterapijo s platino, v sklopu primarnega zdravljenja (raziskava PRIMA) in/ali v sklopu zdravljenja ponovitve bolezni (raziskava NOVA). Za razliko od olapariba lahko uporabljamo niraparib ne glede na status mutacije v genih *BRCA 1/2*. Niraparib uporabljamo v odmerku 200mg na dan.

Od marca letos omogočamo bolnicam z rakom jajčnikov v primarnem zdravljenju tudi kombinirano vzdrževalno zdravljenje z olaparibom in bevacizumabom, v primeru, da gre v tumorju za okvaro homologne rekombinacije (HRD karcinom). Homologna rekombinacija je popravljalni mehanizem DNK, ki je okvarjen pri polovici bolnic z rakom jajčnikov. Najpogostejši razlog za HRD je okvara genov *BRCA 1/2* (20-25%), obstajajo pa tudi drugi razlogi (metilacija promotorske regije BRCA1, okvara genov *RAD51*, *PALB2*, *CHEK2*, itd.). Raziskava PAOLA-1 je pokazala, da imajo bolnice s HRD karcinomom izrazito dobrobit vzdrževalnega zdravljenja s kombinacijo olapariba in bevacizumaba v primarnem zdravljenju v primerjavi z bevacizumabom v monoterapiji (preživetje brez ponovitve bolezni 48 mesecev proti 18 mesecev). Na Onkološkem inštitutu Ljubljana smo septembra 2023 pričeli s določanjem HRD vsem bolnicam z rakom jajčnikov že ob diagnozi. Na ta način omogočamo vsem bolnicam z rakom jajčnikov najboljše možno zdravljenje in s tem najboljšo možno prognozo.

Rezultati

Do sedaj smo na Onkološkem inštitutu zdravili skupno 220 bolnic z olaparibom. V Tabeli 1 prikazujemo število bolnic, ki so bile zdravljene na Onkološkem inštitutu glede na linijo zdravljenja.

Tabela 1: Število bolnic z olaparibom po letih (2015-2023) na OI glede na linijo zdravljenja

	2015*	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023 (sept)	Skupaj
Prva linija	-	-	-	-	2**	28	26	31	17	104
1. relaps	1	8	14	5	17	11	13	4	7	80
2. relaps	1	7	5	3	1	1	0	1	-	19
≥3. relaps	-	5	1	-	4	1	2	-	-	17
Skupaj:	2	23	21	8	24	41	41	36	24	220

*Early access programme – ZZZS odobritev februar 2016 za zdravljenje ponovitve bolezni

** Prva linija od 14.oktober 2020 (ZZZS odobritev) – pred tem datumom individualna odobritev ZZZS za 1. linijo

Prva bolnica je pričela z jemanjem olapariba novembra 2015 v sklopu zdravljenja 2. ponovitve bolezni – ob redni kontroli oktobra 2023 je bila brez znakov ponovitve bolezni in brez sopojav ob zdravljenju z olaparibom v polnem odmerku – 2x300mg vsak dan. Po podatkih iz literature naj bi bilo takšnih primerov dolgotrajnih remisij bolezni doseženih pri 10-20% bolnic.

Trenutno prejema večina bolnic vzdrževalno zdravljenje z olaparibom v 1. liniji zdravljenja (104 bolnice). Mediani čas sledenja bolnic v 1. liniji zdravljenja z olaparibom je trenutno 24 mesecev. Do sedaj se je bolezen ponovila pri 26% bolnic – to pomeni, da je brez znakov za ponovitev bolezni po dveh letih sledenja 74% bolnic, kar je vzpodbudno. Zaenkrat je čas sledenja prekratek za analizo celokupnega preživetja.

Do sedaj smo na Onkološkem inštitutu Ljubljana zdravili skupno 150 bolnic z niraparibom. Bolnice so prejemale niraparib v sklopu primarnega zdravljenja ali v zdravljenju ponovitve bolezni. Vse bolnice so pričele zdravljenje z odmerkom 200mg na dan. Analiza prvih 101 bolnic je pokazala, da zdravljenje z niraparibom predstavlja večji izziv za zdravnika in bolnice, ker povzroča večjo hematotoksičnost kot olaparib – to je v skladu z že znanimi podatki raziskav NOVA in PRIMA. V tabeli 2 prikazujemo resne neželene učinke zdravljenja (stopnja 3 ali 4) z olaparibom in niraparibom. Mediani čas sledenja bolnic zdravljenih z niraparibom je trenutno še prekratek (8 mesecev) za oceno učinkovitosti zdravljenja.

Tabela 2: Resni neželeni učinki (stopnja 3 ali 4) olapariba in nirapariba

	<u>olaparib</u>		<u>niraparib</u>	
Število bolnic	220		101	
Delež bolnic v 1., 2., 3. in naslednjih linijah zdravljenja (%)	47%, 36%, 9%, 8%		43%, 45%, 10%, 2%	
povprečno trajanje zdravljenja v mesecih (interval)	12 (1-95)		4,5 (1-15)	
Neželeni učinki stopnje 3 ali več - SAE (G3)				
anemija	11	6%	14	14%
trombocitopenija			8	8%
nevtropenija	1	0.5%		
nevrolške težave			1	1%
slabost/bruhanje	6	3%	1	1%
krvavitev				
arterijska hipertenzija				
proteinurija				
bolečine				
venska tromboza/embolija				
fistula				
COVID-19	4	2%	2	2%
MDS	1	0.5%		
SAE (G3)	22	10%	20	20%
Nižanje odmerka zaradi AE	45	20%	29	29%
Predčasna prekinitiv zdravljenja zaradi AE	16	7%	14	14%
Vsi neželeni učinki so bili poročani po sistemu OI.				

Kot je razvidno iz tabele 2, je bil delež resnih neželenih učinkov (stopnja 3 ali 4) pri olaparibu 10%, pri niraparibu pa 20%. Zaradi neželenih učinkov je bilo potrebno znižati odmerek olapariba pri 20% bolnic, pri niraparibu pa pri 29% bolnic. Zaradi neželenih učinkov je bilo potrebno predčasno prekiniti zdravljenje z olaparibom pri 7% bolnicah, pri niraparibu pa pri 14% bolnic.

V letošnjem letu smo pričeli s kombiniranim vzdrževalnim zdravljenjem z olaparibom in bevacizumabom v primarnem zdravljenju raka, kadar gre za HRD karcinom. Prve bolnice so šele pričele s tovrstnim zdravljenjem, zato je zaenkrat še prekmalu za oceno varnosti in učinkovitosti.

Zaključek

Naše izkušnje z olaparibom in niraparibom so dobre. Oba zaviralca PARP omogočata boljšo prognozo bolnicam z rakom jajčnikov v sklopu vzdrževalnega zdravljenja. Z uporabo zaviralcev PARP je postalo določanje mutacije v genih *BRCA 1/2* in določanje HRD v Sloveniji del standardnega postopka že ob postavitvi diagnoze rak jajčnikov.

Literatura

1. Ledermann JA, Pujade-Lauraine E. Olaparib as maintenance treatment for patients with platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *Ther Adv Med Oncol*. 2019 May 22;11:1758835919849753. doi: 10.1177/1758835919849753. PMID: 31205507; PMCID: PMC6535754.
2. Poveda A, Floquet A, Ledermann JA, et al. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed ovarian cancer and a *BRCA1/2* mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a final analysis of a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 2021; 22 (5): 620-31. DOI:[https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00073-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00073-5).
3. DiSilvestro P, Banerjee S, Colombo N, et al. Overall Survival With Maintenance Olaparib at a 7-Year Follow-Up in Patients With Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer and a BRCA Mutation: The SOLO1/GOG 3004 Trial. *J Clin Oncol*. 2023 Jan 20;41(3):609-617. doi: 10.1200/JCO.22.01549. Epub 2022 Sep 9. PMID: 36082969; PMCID: PMC9870219.
4. Gornjec A., Novakovic S., Stegel V. *et al.* Cytology material is equivalent to tumor tissue in determining mutations of *BRCA 1/2* genes in patients with tubo-ovarian high grade serous carcinoma. *BMC Cancer* **19**, 296 (2019). <https://doi.org/10.1186/s12885-019-5535-2>.
5. Miceska S, Škof E, Novaković S, et al. Cytopathological assessment is an accurate method for identifying immunophenotypic features and *BRCA1/2* mutations of high-grade serous carcinoma from ascites. *Cancer Cytopathol*. 2023 Mar;131(3):188-197. doi: 10.1002/cnc.22664. Epub 2022 Nov 18. PMID: 36399410.
6. Stegel V, Blatnik A, Škof E, et al. Real-World Data on Detection of Germline and Somatic Pathogenic/Likely Pathogenic Variants in *BRCA1/2* and Other Susceptibility Genes in Ovarian Cancer Patients Using Next Generation Sequencing. *Cancers (Basel)*. 2022 Mar 10;14(6):1434. doi: 10.3390/cancers14061434. PMID: 35326583; PMCID: PMC8946582.
7. Ray-Coquard I, Leary A, Pignata S., et al. Olaparib plus bevacizumab first-line maintenance in ovarian cancer: final overall survival results from the PAOLA-1/ENGOT-ov25 trial. *Annals of Oncol* 2023. Volume 34 - Issue 8: 681-92. ISSN 0923-7534, <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.05.005>

BIOMARKERJI IN ZAPLETI PO IMUNOTERAPIJI

Breda Škrbinc

Povzetek

Imunoterapija z zaviralci imunskih nadzornih točk (ZINT) je v zdravljenje raka prinesla spremembe, ki se odražajo v izboljššanem preživetju pomembnega deleža bolnikov z rakom. Delovanje ZINT je usmerjeno v reaktivacijo bolnikovega lastnega imunskega sistema, ki je do raka razvil imunsko toleranco. ZINT so monoklonska protitelesa, ki se vežejo na specifične receptorje na T limfocitih (CTLA4, PD1) ali pa na njihove ligande na različnih celicah v tumorskem mikrookolju (vključno s tumorskimi celicami). ZINT tako onemogočijo funkcionalen stik receptor-ligand in sprostijo zavoro bolnikovega imunskega sistema za delovanje proti raku. Po izsledkih kliničnih raziskav odgovori na zdravljenje z ZINT le 20% - 40% bolnikov, del teh ima tudi dolgotrajne remisije. Ker ZINT niso univerzalno učinkoviti, povzročajo pa tudi številne imunske pogojene neželene učinke, so za načrtovanje zdravljenja pomembni napovedni dejavniki odziva na zdravljenje. Napovedni dejavniki, ki jih uporabljamo danes so izraženost PD-L1 (ligand receptorja PD1) v tumorskem tkivu, breme tumorskih mutacij ter pomanjkljivo popraviljenje neujemanja DNA oz mikrosatelitna nestabilnost v tumorskem genomu.

Uvod

Imunoterapija, predvsem zaviralci imunskih nadzornih točk (ZINT, angl. check-point inhibitors), so v zadnjih desetih letih v sistemsko zdravljenje raka prinesli revolucionarne spremembe. Kot monoterapija, kombinacija več ZINT ali v kombinaciji s klasično kemoterapijo ter z drugimi tarčnimi zdravili so ZINT postali ključni sestavni del systemskega zdravljenja številnih vrst raka, kot so maligni melanom, NSCLC, urotelni karcinom, rak ledvičnih celic, rak materničnega telesa, rak materničnega vratu, rak dojke in številnih drugih. V zdravljenju raka jajčnika/jajcevoda/PPSC v tem trenutku ni prepričljivih podatkov o učinkovitosti ZINT, se pa na tem področju že v kratkem obetajo objave rezultatov več kliničnih raziskav III. faze, ki naj bi po napovedih prinesle ključne spremembe že v prvo linijo zdravljenja te še vedno slabo obvladljive maligne bolezni.

Mehanizem delovanja ZINT

Osnoven mehanizem delovanja ZINT izhaja iz dejstva, da posameznikov imunski sistem proti rakavim celicam ne ukrepa kot odstranjevalec tujkov, pač pa do njih razvije imunsko toleranco. Rak imunsko toleranco gostitelja doseže z uzurpacijo signalnega sistema, ki v normalno delujočem imunskem sistemu usklajuje spodbujevalne in zavorne poti imunskega odziva in s tem skrbi za njegovo dobro uravnano in učinkovito delovanje. Med najbolj raziskanimi imunskimi signalnimi potmi je sistem receptorjev CTLA4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated-protein 4) in PD1 (programmed cell death protein) z odgovarjajočimi ligandi. CTLA4 deluje v začetnem delu imunskega cikla kot spodbujevalec specifičnega imunskega odziva, kompleks receptorja PD1 in

njegovih ligandov PD-L1 in PD-L2 pa deluje v zaključnem, eliminacijskem delu imunskega cikla, ki sproži apoptozo tumorskih celic. Receptorji CTLA4 in PD1 se nahajajo na imunskih celicah (limfociti T, B, naravne celice ubijalke, monociti, dendritične celice) njihovi ligandi pa na različnih celicah tumorskega mikrookolja, vključno z rakavimi celicami. Kadar pride do vezave ligandov z receptorji na celicah T ubijalkah in pomagalkah, je efektorska vloga limfocitov T zavrta in rakave celice kot tujek ostanejo neprepoznane in na ta način inertne za gostiteljev imunski sistem. ZINT, ki so funkcionalno anti-CTLA4, anti-PD1 in anti-PD-L1/L2 monoklonska protitelesa, z vezavo na receptor ali na njegov ligand prekinejo zavoro signalne poti in ponovno omogočijo ustrezen imunski odziv organizma na rakave celice, torej njihovo prepoznavo, senzibilizacijo in v končni fazi uničenje rakavih celic.

Glede na dejstvo, da omenjeni signalni poti predstavljata le droben delček signalnega mehanizma imunskega sistema raka, predvsem pa, ker je zgodba nastanka in razvoja raka izrazito kompleksna in prepletena s številnimi procesi v človeškem organizmu, je razumljivo, da zdravljenje z ZINT prinese klinično dobrobit nekaterim, ne pa vsem bolnikom z rakom.

Napovedni dejavniki odziva na imunoterapijo z ZINT

Imunoterapija z ZINT predstavlja specifično sistemsko zdravljenje s specifičnim profilom neželenih učinkov zdravljenja. Na zdravljenje z ZINT se odzove 20% - 40% bolnikov. Glede na to so si raziskovalci že v najzgodnejših obdobjih raziskav prizadevali tudi za oblikovanje ustreznih napovednih dejavnikov odziva na zdravljenje z ZINT. Ker na odziv na ZINT vplivajo različni dejavniki - nekateri izhajajo iz samih tumorskih celic, drugi iz tumorskega mikrookolja (TME), nekateri pa iz lastnosti gostiteljevega organizma, tudi napovedne dejavnike odziva na ZINT iščemo na več ravneh. Med napovedne dejavnike, ki jih določamo na tumorskih celicah sodijo izraženost PD-L1, breme tumorskih mutacij (angl tumor mutational burden – TMB), breme neoantigenov, okvara DNK popravljalnih mehanizmov (angl DNA damage repair - DDR) in specifične mutacije genov nekaterih signalnih poti (IFN γ , KRAS, STK11). Med napovedne dejavnike tumorskega mikrookolja sodijo izraženost PD-L1, infiltracija tumorja z imunskimi celicami (imunski status TME, infiltracija limfocitov s specifičnim fenotipom – CD8+, CD4+, TAM, mieloidne celice, NKp46+), itd. Napovedni dejavniki s strani gostitelja so spol, starost, zarodne mutacije in zelo pomembno - črevesna mikrobiota, ki se vse bolj kaže kot eden ključnih dejavnikov vpliva na imunsko zdravljenje raka.

Določanje napovednih dejavnikov odziva na ZINT je ključno povezano z razpoložljivimi tehnološkimi postopki od metod imunohistokemičnih barvanj, ki v sodobnem času omogočajo določanje vse večjega števila molekularnih markerjev na manjših tkivnih vzorcih, do novih metod DNK sekvencioniranja in mikromrež, ki v kratkem času omogočijo analizo širšega spektra tumorskih genov in njihovih produktov. Glede na dejstvo, da imunski sistem ni statičen, tudi napovednih dejavnikov odziva na ZINT ne moremo dojemati statično. Za oceno dinamike napovednih dejavnikov pa je tekom zdravljenja potrebna večkratna analiza ustreznih vzorcev. V tem kontekstu zelo perspektivno možnost pridobivanja bioloških vzorcev prinaša tekočinska biopsija, ki na ne-invaziven način zagotavlja večkratno odvzem vzorcev krvi in drugih telesnih tekočin ter sprotno analizo v tekočinah prisotnih celičnih elementov. Sodobni trendi raziskav napovednih dejavnikov sistemskega zdravljenja sicer vodijo od donedavnega določanja

posameznih dejavnikov h kompleksom več sočasno določenih dejavnikov na različnih ravneh, kar pomeni bolj individualno opredelitev bolezni in s tem tudi bolj personificiran pristop k bolnikovemu zdravljenju. V tem procesu utegne v prihodnosti pomembno vlogo odigrati tudi umetna inteligenca.

Napovedni dejavniki odziva na ZINT, ki so aktualno v klinični rabi

PD-L1

PD-L1 je v kliničnih raziskavah in v vsakdanji klinični praksi najbolj uveljavljen napovedni dejavnik odziva na zdravljenje z ZINT, navzlic temu pa zaradi številnih pomanjkljivosti nikakor ni optimalen in univerzalno uporaben napovedni dejavnik. Ena večjih nedoslednosti PD-L1 je, da je s strani regulatornih organov odobrena uporaba posameznega ZINT vezana na specifičen test za določanje izraženosti PD-L1, ki ga določi proizvajalec tega ZINT. Za isti ZINT lahko obstaja več imunohistokemičnih testov, ki so bili specifično uporabljeni v posameznih kliničnih raziskavah in so vezani na zdravljenje specifične vrste raka in celo na zdravljenje posamezne vrste raka v različnih linijah zdravljenja. Tako je npr. za uvedbo zdravljenja različnih vrst raka s pembrolizumabom predpisan test Dako 22C3, za zdravljenje urotelnega karcinoma, TNBC, NSCLC z atezolizumabom pa test Ventana SP142. Pri tem gre za ti obvezne spremljevalne teste (angl. companion), ki so predpogoj za uvedbo zdravljenja. Po drugi strani pa sta npr. za zdravljenje napredovalega NSCLC z nivolumabom in urotelnega karcinoma z durvalumabom neobvezno priporočena dopolnilna (angl. complementary) testa Dako 28-8 oziroma Ventana SP263, ki sicer nista formalen predpogoj za uvedbo zdravljenja, kaže pa pozitiven PD-L1 test na višjo verjetnost ugodnega odziva na zdravljenje. PD-L1 se nahaja na tumorskih celicah, na raznih vrstah imunskih celic pa tudi na mezenhimskih celicah v TME. Osnovna zagata PD-L1 testov različnih proizvajalcev je, da posamezni testi določajo PD-L1 na različnih celicah – tumorskih, imunskih ali pa v kombinaciji obojega in je izraženost PD-L1 podana kot rezultat specifičnega izračuna. Tako govorimo o TC (tumor cells) in TPC (tumor positivity score), ki oba predstavljata odstotek PD-L1 pozitivnih viabilnih tumorskih celic, nadalje o CPS (combined positive score), ki pomeni razmerje PD-L1 pozitivnih tumorskih celic+limfocitov+makrofagov s celotnim številom viabilnih tumorskih celic itd. Takšna raznolika predstavitev izraženosti PD-L1 ne dopušča primerjave rezultatov med posameznimi testi, prospektivnih primerjav več testov na istih tkivnih vzorcih, ki bi omogočile morebitno zamenljivost testov, pa ni na voljo. Dodatna posebnost PD-L1 kot napovednega dejavnika odziva na zdravljenje z ZINT je, da nima univerzalnega referenčnega območja, pač pa je test pozitiven pri številnih vrednostih, od 1% pa vse do 50% izraženosti PD-L1 v tumorskem tkivu, kar je odvisno od statistične zasnove konkretne registracijske klinične raziskave. Še največja slabost PD-L1 kot napovednega dejavnika odziva na zdravljenje pa je v dejstvu, da na zdravljenje z ZINT ne odgovorijo izključno bolniki s PD-L1 pozitivnim rakom, ampak tudi nekateri bolniki s PD-L1 negativno boleznijo. Skratka PD-L1 je precej univerzalno uporabljan napovedni dejavnik odziva na zdravljenje z ZINT, ni pa univerzalno standardiziran in so na tem področju v bodoče vsekakor potrebne izboljšave.

Breme tumorskih mutacij (TMB), pomanjkljivo popravljane neujemanja DNK (dMMR) in mikrosatelitna nestabilnost (MSI)

Gre za tri medsebojno prepletene napovedne dejavnike odziva na zdravljenje z ZINT, ki so vsi posredni pokazatelji tumorskih neoantigenov, osnovnih sprožilcev imunskega odziva na tumorske celice in s tem tudi odziva na zdravljenje z ZINT.

TMB predstavlja število vseh patogenih različic/mutacij na določeno število pregledanih nukleotidov, določamo ga z metodami NGS, praviloma je rezultat podan na 1000 000 pregledanih nukleotidov (število mutacij / 1 megabaza (Mb)). Raziskave so pri nekaterih vrstah raka pokazale visoko korelacijo med TME in odzivom na zdravljenje z ZINT. Junija 2020 je FDA TMB na podlagi izsledkov raziskave Keynote-158 tudi odobrila kot spremljevalni (companion) diagnostični biomarker za uvedbo zdravljenja s pembrolizumabom. TMB so kot potencialen napovedni dejavnik odziva na zdravljenje z ZINT raziskovali tudi v povezavi z drugimi ZINT. Pri nekaterih vrstah raka so korelacijo dokazali, vendar zaradi razlik v zasnovah raziskav TMB za enkrat še nima formalne vloge spremljevalnega testa za zdravljenje raka z drugimi ZINT.

Okvara popravljalnih mehanizmov DNK v genih MMR (angl mismatch repair deficiency - dMMR), to je v genih za popravljane neujemanja DNK (geni MSH2, MLH1, MSH6, PMS2), ki nastaja ob podvojevanju DNK, privede do povečanega števila tumorskih mutacij (povečano TMB) in posledično do povečanja bremena neoantigenov. V primeru dMMR so okvare DNK zelo številne v področju mikrosatelitnih sekvenc, kar povzroča mikrosatelitno nestabilnost. MSI torej sodi v okvir pokazateljev visokega TMB, pri čemer tumorji z visoko izraženo MSI predstavljajo le podskupino tumorjev z visokim TMB. Obsežna analiza 100 000 genomov je pokazala, da večina MSI-H tumorjev sovпада s TMB-H tumorji (v 83%), pri $TMB \geq 10$ mutacij/Mb je bilo ujemanje celo 97%. V obratni smeri pa takšne korelacije ni, saj so raziskovalci odkrili MSI-H status le pri 16% TMB-H tumorjev. Translacijske raziskave so v MSI-H tumorjih pokazale intenzivno infiltracijo CD8+ limfocitov in visoko izraženo proteinov PD1, PD-L1 in CTLA4. Klinične raziskave pa so pri bolnikih z MSI-H tumorji, ne glede na histološki tip, potrdile odziv na zdravljenje (angl overall response rate ORR) s pembrolizumabom. Manjša pilotna raziskava je pokazala ORR pri 71% bolnikov z MSI-H nekolorektalnimi raki in pri 40% bolnikov s MSI-H kolorektalnim rakom, kar je vodilo v zasnovano nerandomizirano, odprto, multikohortno raziskavo faze II Keynote-158. Ta je pri bolnikih z različnimi vrstami raka, vendar z MSI-H/dMMR tumorji potrdila 35.3 % ORR, pri tem je bil ugotovljen srednji čas do progressa bolezni (angl median progression free survival - mPFS) 4.1 meseca in srednji čas celokupnega preživetja (angl median overall survival – mOS) 23,5 meseca. Na podlagi izsledkov te klinične raziskave je FDA v maju 2017, kmalu za njo pa tudi EMA, vsem bolnikom z MSI-H/dMMR rakom, ki nimajo več možnosti učinkovitega standardnega zdravljenja, odobrila možnost tumor-agnostičnega zdravljenja s pembrolizumabom.

Neželeni učinki zdravljenja z ZINT

Imunsko pogojeni neželeni učinki zdravljenja (angl. Immune related adverse effects - iRAE) predstavljajo serijo zapletov, ki jih srečujemo pri zdravljenju z ZINT. Pretežno gre za avtoimunska vnetna dogajanja različnih stopenj, tudi življenjsko ogrožujočih, ki pa praviloma prizadenejo manjši delež zdravljenih bolnikov, če so ti zdravljeni z enim ZINT (Gr 3 – 4 do 10% bolnikov), pogosteje in v hujših stopnjah pa se iRAE pojavljajo pri kombiniranem zdravljenju, ki vključuje

več ZINT npr kombinacijo ipilimumaba in nivolumaba (Gr 3 – 4 lahko tudi 40% - 50% bolnikov). iRAE načeloma lahko prizadenejo katerikoli organ in tkivo v telesu, se pa poročila o incidenci specifičnih iRAE med kliničnimi raziskavami nekoliko razlikujejo, kar je glede na precej različne demografske lastnosti vključenih bolnikov, na različne protokole preizkušanj specifičnih ZINT in na različne linije systemskega zdravljenja v preizkušanju, precej razumljivo. Praviloma se iRAE pojavljajo v začetnem obdobju zdravljenja z ZINT (4 – 12 tednov po uvedbi ZINT), kasneje pa manj pogosto, se pa lahko pojavijo tudi še 1 – 2 leti po zaključku zdravljenja z ZINT, kar je značilno predvsem za revmatološke iRAE. Med najpogostejšimi iRAE so kožna vnetja različnih stopenj, ki se pojavljajo tudi najprej, po pogostosti sledijo črevesna vnetja, pnevmonitisi, endokrinopatije in imunsko pogojeni hepatitisi. Potencialnih vzrokov za iRAE je več. Izsledki raziskav kažejo na verjetnost, da pri reaktivaciji celičnega imunskega odziva zoper rakave celice pride tudi do nespecifične aktivacije T limfocitov, kar vodi do navzkrižnih reakcij. Dodatno se aktivira tudi večja koncentracija provnetnih citokinov (IFgama, TNFalfa, IL-17), nespecifičen vnetni odziv zlasti pri antiCTLA-4 protitelesih sproži lahko njihova neposredna vezava na tkivne komponente komplemента, lahko se poviša nivo sicer že prisotnih autoproteles (kar naj bi bil predvsem mehanizem pri zdravljenju z ZINT pogosto prisotnega tiroiditisa), določen delež iRAE pa gre verjetno tudi na račun nespecifično spodbujene humoralne imunosti.

Raziskave morebitnih napovednih dejavnikov pojava iRAE so pretežno vezane na posamezen ZINT ali na posamezno vrsto raka, zato univerzalni napovedni dejavniki iRAE niso opredeljeni, nakazujejo pa analize podatkov iz klinične praksa nekaj dejavnikov na katere velja biti pozoren pred uvedbo zdravljenja z ZINT. iRAE naj bi se pogosteje pojavljali pri pacientih v starosti manj kot 60 let, pri tistih z visokim BMI, pri zdravljenju z anti-CTL4 pogosteje pri ženskah, pri zdravljenju z anti-PD1/PDL1 pa pogosteje pri moških. Bolniki s hujšo okvaro ledvične funkcije, izrazitejšimi motnjami kardialne funkcije in kroničnimi pljučnimi boleznimi naj bi imeli večje tveganje za pojav iRAE vezano na kronično prizadet organ. Čeprav preeksistentna autoimuna stanja sama po sebi ne pomenijo absolutne kontraindikacije za zdravljenje z ZINT, pa vsekakor zahtevajo tehten multidisciplinaren razmislek glede uvedbe takšnega zdravljenja in nato tudi multidisciplinarno vodenje zdravljenja z ZINT.

iRAE so po stopnji izraženosti v splošnem razvrščeni v 4 stopnje oz graduse (Gr). Neželeni učinki Gr1 in Gr2 so blažje stopnje in ne potrebujejo specifičnega ukrepanja, paciente obravnavamo ambulantno, pri Gr 2 zdravljenje z ZINT lahko prekinemo do umiritve vnetja pod stopnjo Gr1, nakar z zdravljenjem z ZINT ponovno pričnemo brez prilagoditev protokola zdravljenja. Pri iRAE Gr3 in Gr4 je zdravljenje z ZINT takoj potrebno prekiniti in neposredno uvesti imunosupresivno zdravljenje. Imunosupresivno zdravljenje pričnemo s kortikosteroidi (npr. metilprednisolon v odmerku 1 – 2 mg/kg tel. teže), kar v 90% primerov učinkovito zavre z ZINT pogojeno vnetje. Pri manjšem deležu bolnikov je potrebna intenzivnejša imunosupresija (npr infliksimab, mikofelonat, azatioprin, itd) ter urgenten dobro koordiniran multispecialističen / multidisciplinaren pristop k zdravljenju. iRAE večinoma izzvenijo v 6 – 12 tednih, je pa ob izboljšanju stanja potrebno odmerke kortikosteroida zniževati počasi in postopno, da se izognemo ponovnemu zagonu vnetja. Po umiritvi vnetne reakcije Gr3 lahko zdravljenje z ZINT ponovno uvedemo, vendar po prilagojeni shemi, pri pacientih z iRAE Gr4 pa zdravljenja z ZINT ne uvajamo več. Edina izjema pri tem pravilu so lahko nekateri bolniki z endokrinološkimi iRAE, ki imajo uvedeno ustrezno nadomestno hormonsko zdravljenje. Pri obravnavi iRAE sicer sledimo

priporočilom o diagnostičnih postopkih in principih zdravljenja iRAE, ki so jih izoblikovala mednarodna strokovna združenja kot so ESMO (evropsko združenje za internistično onkologijo), ASCO (ameriško združenje za klinično onkologijo) SITC (mednarodno združenje za imunoterapijo raka) pa tudi še nekatera druga mednarodna specialistična združenja.

Lieratura

1. Bai R, Lv Z, Xu D, Cui J: Predictive biomarkers for cancer immunotherapy with immune checkpoint inhibitors; <https://doi.org/10.1186/s40364-020-00209-0>
2. Doroshov DB, Bhalla S, Beasley MB, Sholl LM: PD-L1 as a biomarker of response to immune- checkpoint inhibitors; *Nat Rev Clin Oncol* 18, 345–362 (2021).
3. Subbiah V, Solit DB, Chan TA, Kurzrock R: The FDA approval of pembrolizumab for adult and pediatric patients with tumor mutational burden (TMB) ‡10: a decision centered on empowering patients and their physicians; <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.07.002>
4. Yarchoan M, Hopkins A, Jaffee EM: Tumor Mutational Burden and Response Rate to PD-1 Inhibition; *N Engl J Med* 2017;377:2500-01.
5. Chan T, Yarchoan M, Jaffee E, Swanton C: Development of tumor mutation burden as an immunotherapy biomarker: utility for the oncology clinic; *Annals of Oncology* 30: 44–56, 2019
6. Maio M, Ascierto PA, Manzyuk L, Motola-Kuba D et al: Pembrolizumab in microsatellite instability high or mismatch repair deficient cancers: updated analysis from the phase II KEYNOTE-158 study; <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.05.519>
7. O'Malley DM; Giovanni Mendonca Bariani G; Cassier PA; Marabelle A et al: Pembrolizumab in Patients With Microsatellite Instability–High Advanced Endometrial Cancer: Results From the KEYNOTE-158 Study; treated, advanced MSI-H/dMMR endometrial cancer. *J Clin Oncol* 2022; 40:752-761.
8. Chennamadhavuni A, Abushahin L, Jin N, Presley CJ and Manne A (2022); Risk Factors and Biomarkers for Immune-Related Adverse Events: A Practical Guide to Identifying High-Risk Patients and Rechallenging Immune Checkpoint Inhibitors. *Front. Immunol.* 13:779691.
9. Haanen J, Obeid M, Spain L, Carbonnel F, Wang Y et al; Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2022 Dec;33(12):1217-1238
10. Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD: Immune-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade. *N Engl J Med* 2018;378:158-68
11. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0; https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_reference_5x7.pdf

NOVOSTI V MOLEKULARNI DIAGNOSTIKI NA PODROČJU RAKA JAJČNIKOV

Vida Stegel in Srdjan Novaković

Izvleček

Molekularna diagnostika se pri raku jajčnikov največkrat uporablja za namene odkrivanja napovednih dejavnikov (biomarkerjev), ki napovedujejo odziv na zdravljenje napredovale bolezni s PARP inhibitorji. Med molekularne biomarkerje, ki napovedo odziv na zdravljenje s PARP inhibitorji sodi dokazana patogena različica (PR) ali metilacija genov BRCA1/2 ter za okvaro homologne rekombinacije (HRD) značilna okvara genoma (genomska nestabilnost). V molekularni diagnostiki raka jajčnikov za namen ugotavljanja HRD trenutno izvajamo genotipizacijo BRCA1/2 genov in drugih genov homologne rekombinacije, opredelitev metilacijskega statusa promotorjev genov BRCA1/2 in test za HRD značilne genomske nestabilnosti. Na uspešnost izvedbe metod določanja HRD lahko vpliva kvaliteta DNA in delež tumorskih celic v vzorcu iz katerega se izolira DNA. Slaba kvaliteta DNA in nizek delež tumorskih celic močno povečata možnost lažno negativnega rezultata. Zaželeno je, da je v preiskovanem vzorcu vsaj 70% tumorskih celic. V primeru, da je v vzorcu maj kot 30% tumorskih celic, HRD ni mogoče oceniti.

Molekularna diagnostika se pri raku jajčnikov največkrat uporablja za namene odkrivanja napovednih dejavnikov (biomarkerjev), ki napovedujejo odziv na zdravljenje napredovale bolezni s tarčnimi zdravili. V večini primerov se molekularno genetsko testiranje izvaja pri epitelnih rakah jajčnikov za namen zdravljenja s PARP inhibitorji. Med molekularne biomarkerje, ki napovedo odziv na zdravljenje s PARP inhibitorji, sodijo dokazana patogena različica (PR) v genih BRCA1/2, povečana stopnja metilacije promotorskih regij genov BRCA1/2 in za okvaro homologne rekombinacije (HRD) značilna genomska nestabilnost.

Med epitelne rake jajčnikov uvrščajo serozni karcinom visokega in nizkega gradusa, endometroidni karcinom, svetlocelični karcinom in mucinozni karcinom jajčnika.

Tumorji seroznega karcinoma jajčnikov visokega gradusa (HGSOC) predstavljajo večji del (70%) vseh karcinomov jajčnikov in imajo v 90% mutiran TP53, v 20-25% so prisotne mutacije v genih BRCA1 in BRCA2 (15%- zarodne različice in 7% somatske različice), v manjšem deležu 1-2% tudi mutacije v drugih genih homologne rekombinacije, največkrat v RAD51C/D in BRIP1. Poleg tega je v določenem deležu tumorjev lahko prisotna tudi povišana stopnja metilacije promotora gena BRCA1. Med HGSOC ima okvirno 14% pomnožen gen CCNE1. Pomnožitev gena CCNE1 in mutacije v genih BRCA1/2 naj bi se izključevale.

Tumorji seroznega karcinoma jajčnikov nizkega gradusa (LGSOC) predstavljajo 5% vseh karcinomov jajčnikov in imajo pogosto mutacije v genih KRAS, NRAS, BRAF, PIK3CA, USP9X, EIF1AX, izgubo 9p in delecijo genov CDKN2A/2B.

Enometroidni karcinom jajčnika (ECOC) predstavlja 10% vseh karcinomov jajčnikov in se lahko pojavlja v sklopu sindroma Lynch. Pri ECOC so najpogosteje mutirani geni v WNT/ β -katenin signalni poti (CTNNB1, 50%), PI3K signalni poti (PIK3CA, 40%; PTEN, 17%), MAPK signalni poti (KRAS, 33%), in SWI/SNF kompleksu (ARID1A, 30%). Poleg tega naj bi bilo v tej skupini rakov jajčnikov okrog 13% tumorjev z okvaro v genih odgovornih za popravljanje neujemanj pri podvojevanju DNA (»mismatch repair« - MMR). Ti tumorji so ponavadi tudi mikrosatelitno nestabilni. Dodatno naj bi bilo med ECOC okrog 5% ultramutiranih tumorjev z mutacijo v genu POLE. Tudi v skupini ECOC se pojavljajo mutacije v genih BRCA.

Svetlocelični karcinom jajčnikov (CCOC) predstavlja 5-10% vseh karcinomov jajčnikov. Najpogosteje so pri CCOC mutirani geni ARID1A (40-50%), PIK3CA (30-40%), TERT promotor (16%), TP53 (<10%), dMMR (<10%), redko se lahko pojavijo tudi mutacije v genih BRCA.

Mucinozni karcinom jajčnikov predstavlja 3-4% vseh primarnih karcinomov jajčnikov. Najpogosteje mutirani geni so KRAS (64%), izguba CDKN2A (76%), TP53 (64%) ter pomnožitve ERBB2 (15-26%).

Molekularno genetsko testiranje pri raku jajčnikov je zaenkrat povezano predvsem z uporabo tarčnih zdravil (PARP inhibitorjev), ki najučinkoviteje delujejo na celice z okvarjeno homologno rekombinacijo.

Glede na to, so PARP inhibitorji odobreni za uporabo pri bolnikih, ki imajo dokazano zarodno ali somatsko mutacijo v genih BRCA, ter v nekaterih primerih (od leta 2019) tudi pri bolnikih, ki imajo v tumorju dokazano za okvaro homologne rekombinacije (HRD) značilno genomsko nestabilnost.

Teste s katerimi dokazujemo HRD lahko razdelimo v tri skupine:

- (1) Testi, ki temeljijo na dokazovanju prisotnosti patognih različic (PR) v genih BRCA1/2, ali na dokazovanju povišane stopnje metilacije genov BRCA1/2. Temu je lahko pridruženo še dokazovanje različic v drugih genih homologne rekombinacije (RAD51C/D, BRIP1/PALB2 itd).
- (2) Specifični testi, ki temeljijo na dokazovanju genomskih strukturnih sprememb, ki se nakopičijo v tumorjih z okvaro homologne rekombinacije HRD, oziroma na merjenju za HRD značilne genomske nestabilnosti (npr. LST – angl. large scale translocations, LOH – angl. loss of heterozygosity, NtAI – angl. no. of subtelomeric allelic imbalance, GIS – genomic instability scores, in drugo)
- (3) Funkcionalni testi okvare homologne rekombinacije, ki »in vivo« merijo aktivnost homologne rekombinacije na delečih se tumorskih celicah (RAD51) (teoretično naj bi nudili vpogled v trenutno stanje homologne rekombinacije – tudi če je prišlo do ponovne vzpostavitve le-te)

Testi, ki opredeljujejo HRD na osnovi dokazovanja za HRD značilnih genomskih strukturnih sprememb, so osnovani na detekciji več 10000 SNP-jev (angl. single nucleotide polymorphism) razporejenih po celotnem genomu. S pomočjo SNP-jev testi omogočajo zaznavanje porušenega

razmerja alelov (angl. allelic imbalance) in spremembe v številu kopij. Na osnovi tega omogočajo izračun LST, LOh in NtAI ter izračun stopnje genomske nestabilnosti - GIS. Testi, ki temeljijo na teh parametrih so MyChoice® CDx Myriad HRD Companion Diagnostic Test (Myriad), TruSight Oncology 500 HRD (Illumina), in različne »in house« metode določanja HRD na osnovi SNP-mikromrež. Drug način dokazovanja za HRD značilnih genomskih strukturnih sprememb temelji na sekvenciranju celotnega genoma z nizko pokritostjo. Primer takega testa je SOPHiA DDM™ Dx HRD (Sophia Genetics). Tako en kot drugi način določanja HRD, informaciji o genomski nestabilnosti (GIS)/integriteti (GII) (ocena temelji na genomskih strukturnih spremembah) dodata informacijo o patogenih različicah v genih BRCA1/2. Testi opredelijo HRD kot prisoten/zelo verjeten, če so prisotne za HRD značilne genomske strukturne spremembe (visok GIS >42, oz pozitiven GII) in/ali je v tumorju prisotna patogena različica v genih BRCA1/2.

Z genotipizacijo genov BRCA1/2 v tumorjih odkrijemo približno dve tretjini (60%) vseh HRD pozitivnih tumorjev jajčnikov z dokazano genomsko nestabilnostjo. Dodatno četrtno jih zaznamo s testiranjem metilacijskega statusa promotorjev genov BRCA1/2. Del preostanka HRD - genomsko nestabilnih tumorjev jajčnikov predstavljajo tumorji s PR v ne-BRCA genih homologne rekombinacije (ne-BRCA HR geni), pri delu tumorjev ostaja vzrok za HRD nepojasnen. Prisotnost PR v ne-BRCA HR genih v tumorju še ne pomeni nujno, da ima tumor HRD. V tumorjih s PR v ne-BRCA HR genih je smiselno uporabiti metodo, ki določa HRD na osnovi za HRD značilne genomske nestabilnosti (GIS).

Na uspešnost izvedbe metod določanja HRD lahko vpliva kvaliteta DNA in delež tumorskih celic. Zaželeno je, da je v preiskovanem vzorcu vsaj 70% tumorskih celic. V primeru, da je v vzorcu maj kot 30% tumorskih celic, HRD ni mogoče oceniti.

Za HRD značilna okvara genoma še ne pomeni, da je homologna rekombinacija še vedno okvarjena, niti ne pomeni nujno odziva na zdravljenje z zaviralci PARP. Tekom napredovanja tumorja so lahko potekli procesi, ki obnovijo delovanje homologne rekombinacije ali je prišlo do razvoja drugih mehanizmov rezistence na zaviralce PARP. Metode določanja HRD na osnovi ugotavljanja nastalih genomskih sprememb ali genotipizacije/metilacije tega procesa ne zaznajo vedno. Kakšno je dejansko stanje homologne rekombinacije v trenutku preiskovanja, lahko določamo le s funkcionalnimi testi, ki temeljijo na spremljanju procesov homologne rekombinacije v živih gojenih tumorskih celicah.

Literatura

1. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Female genital tumours [Internet]. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2020 [cited 20230406]. (WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol. 4). Available from: <https://tumourclassification.iarc.who.int/chapters/34>.
2. NOVAKOVIĆ, Srdjan. Molekularnobiološke značilnosti ginekoloških rakov in raka dojk. V: TAKAČ, Iztok (ur.), ARKO, Darja. Ginekološka onkologija. 1. izd. Maribor: Univerzitetna založba Univerze, 2020. Str. 49-56, ilustr. ISBN 978-961-286-330-2. [COBISS.SI-ID 512970296]
3. González-Martín, A. et al. (2023) 'Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up', *Annals of Oncology*, 34(10), pp. 833–848. doi: 10.1016/j.annonc.2023.07.011.
4. Miller, R. E. et al. (2020) 'ESMO recommendations on predictive biomarker testing for homologous recombination deficiency and PARP inhibitor benefit in ovarian cancer', *Annals of Oncology*, 31(12), pp. 1606–1622. doi: 10.1016/j.annonc.2020.08.2102.
5. Pujade-Lauraine, E. et al. (2023) 'Homologous Recombination Repair Gene Mutations to Predict Olaparib Plus Bevacizumab Efficacy in the First-Line Ovarian Cancer PAOLA-1/ENGOT-ov25 Trial', *JCO Precision Oncology*, (7). doi: 10.1200/PO.22.00258.
6. Swisher, E. M. et al. (2021) 'Molecular and clinical determinants of response and resistance to rucaparib for recurrent ovarian cancer treatment in ARIEL2 (Parts 1 and 2)', *Nature Communications*, 12(1), p. 2487. doi: 10.1038/s41467-021-22582-6.
7. van Wijk, L. M. et al. (2022) 'RAD51 as a functional biomarker for homologous recombination deficiency in cancer: a promising addition to the HRD toolbox?', *Expert Review of Molecular Diagnostics*, 22(2), pp. 185–199. doi: 10.1080/14737159.2022.2020102.