

GINEKOLOŠKI SIMPOZIJ

RAK JAJČNIKOV
zanositev in nosečnost

elektronski zbornik znanstvenih prispevkov

Ljubljana, 28. november 2024



ONKOLOŠKI INŠTITUT
INSTITUTE OF ONCOLOGY
LJUBLJANA

Ginekološki simpozij
Rak jajčnikov: zanositev in nosečnost
elektronski zbornik znanstvenih prispevkov

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

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

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

Strokovni odbor: asist. Maja Krajec, dr. med., doc. dr. Renata Košir Pogačnik, dr. med.

Izdajatelj: Onkološki inštitut Ljubljana

Ljubljana, november 2024

Publikacija je brezplačno dostopna na spletnih straneh Onkološkega inštituta Ljubljana
<https://www.onko-i.si/publikacije-strokovnih-dogodkov-oi>

Kataložni zapis o publikaciji (CIP) pripravili v Narodni in univerzitetni knjižnici v Ljubljani
COBISS.SI-ID 218544387
ISBN 978-961-7029-91-8 (PDF)

AVTORJI (po abecednem redu)

dr. Tina Berčan, UKC Ljubljana

doc. dr. Nina Jančar, dr. med., UKC Ljubljana

doc. dr. Renata Košir Pogačnik, dr. med., UKC Ljubljana

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

asist. Maja Krajec, dr. med., Onkološki inštitut Ljubljana

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

Katja Miličević, dr. med., Med-Ona

doc. dr. Maja Mušič, dr. med., Onkološki inštitut Ljubljana

Maja Ravnik, dr. med., UKC Maribor

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

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

Breda Škrbic, dr. med., Onkološki inštitut Ljubljana

dr. Mojca Tuta, dr. med., Onkološki inštitut Ljubljana

14.00 Uvod

14.05 RAK JAJČNIKOV V NOSEČNOSTI – PREGLED PROBLEMATIKE

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

VABLIENO PREDAVANJE

14.10 SHRANJEVANJE GENETSKEGA MATERIALA

doc. dr. Nina Jančar, dr. med.

14.40 OHRANJANJE PLODNOSTI, RAK JAJČNIKOV in ENERGETSKI INŠTRUMENTI

asist. Maja Krajec, dr. med.

14.55 SLIKOVNE PREISKAVE, NOSEČNOST IN RAK JAJČNIKOV

doc. dr. Maja Mušič, dr. med., dr. Mojca Tuta, dr. med.

VABLIENO PREDAVANJE

15.10 VODENJE NOSEČNOSTI Z ZNANO DIAGNOZO RAK JAJČNIKOV

doc. dr. Renata Košir Pogačnik, dr. med.

15.40 OSKRBA EPIZIOTOMIJSKE BRAZGOTINE Z LASERJEM

Katja Miličević, dr.med.

VABLIENO PREDAVANJE

15.55 VLOGA MEDICINSKE SESTRE PRI PODOJANJU DIAGNOZE RAK JAJČNIKOV

dr. Tina Berčan

16.25 IMUNOTERAPIJA IN NJEN VPLIV NA ZANOSITEV

Maja Ravnik, dr. med.

16.40 KONJUGATI PROTITELES IN ZDRAVIL (ADC) PRI ZDRAVLJENJU GINEKOLOŠKIH RAKOV

Breda Škrbinc, dr. med.

16.55 OKVARA HOMOLOGNE REKOMBINACIJE (HRD) – BIOMARKER ZA ZDRAVLJENJE RAKA JAJČNIKOV

doc. dr. Erik Škof, dr. med.

17.10 HRD TESTIRANJE V SLOVENIJI – ENOLETNE IZKUŠNJEV

dr. Vida Stegel, univ. dipl. biol.

17.25 Zaključek

KAZALO

RAK JAJČNIKOV V NOSEČNOSTI - PREGLED PROBLEMATIKA	7
<i>doc. dr. Sebastjan Merlo, dr. med. doc. dr. Nina Kovačević, dr.med.</i>	
SHRANJEVANJE GENETSKEGA MATERIALA	10
<i>doc. dr. Nina Jančar, dr. med.</i>	
OHRANJANJE PLODNOSTI, RAK JAJČNIKOV IN ENERGETSKI INŠTRUMENTI	13
<i>asist. Maja Krajec, dr. med.</i>	
SLIKOVNE PREISKAVE, NOSEČNOST IN RAK JAJČNIKOV	17
<i>doc. dr. Maja Mušič, dr. med., dr. Mojca Tuta, dr. med.</i>	
VODENJE NOSEČNOSTI Z ZNANO DIAGNOZO RAK JAJČNIKOV	21
<i>doc. dr. Renata Košir Pogačnik, dr.med.</i>	
OSKRBA EPIZIOTOMIJSKE BRAZGOTINE Z LASERJEM	26
<i>Katja Miličević, dr. med.</i>	
VLOGA MEDICISNKE SESTRE PRI PODAJANJU DIAGNOZE RAK JAJČNIKOV	32
<i>dr. Tina Berčan.</i>	
KONJUGATI PROTITELES IN ZDRAVIL (ADC) PRI ZDRAVLJENJU GINEKOLOŠKIH RAKOV	36
<i>Breda Škrbinc, dr. med.</i>	
OKVARA HOMOLOGNE REKOMBINACIJE (HRD) – BIOMARKER ZA ZDRAVLJENJE RAKA JAJČNIKOV	41
<i>doc. dr. Erik Škof, dr.med.</i>	
HRD TESTIRANJE V SLOVENIJI – ENOLETNE IZKUŠNJE	43
<i>dr. Vida Stegel, univ. dipl. biol.</i>	

UVODNI NAGOVOR

Spoštovane kolegice in kolegi,

z veseljem in občutkom odgovornosti vam predstavljamo zbornik znanstvenih prispevkov, ki naslavlja kompleksen odnos med rakom jajčnikov, zanositvijo in nosečnostjo. Gre za tematiko, ki v medicinskih in raziskovalnih krogih postaja vse bolj aktualna, saj tehnološki in terapevtski napredek omogočata razvoj novih pristopov, ki izboljšujejo kakovost življenja bolnic in odpirajo možnosti za ohranjanje plodnosti tudi pri onkoloških bolnicah.

Rak jajčnikov ostaja izziv na področju ginekološke onkologije, saj je pogosto diagnosticiran v poznejših stadijih, ko so možnosti zdravljenja omejene. Kljub temu so sodobni diagnostični postopki, napredne metode zdravljenja in individualizirani terapevtski protokoli spremenili paradigmo obravnave. Odpirajo se priložnosti za ohranitev reproduktivne funkcije, kar ima ključen pomen za bolnice v reproduktivnem obdobju.

Ta zbornik združuje najnovejša spoznanja o možnostih diagnostike, razvoju zdravil in kirurških tehnik ter njihovem vplivu na zanositev in nosečnost. Poseben poudarek je namenjen interdisciplinarnemu pristopu, ki vključuje ginekologe, onkologe, reproduktivne specialiste in genetske svetovalce, saj le sodelovanje med strokovnjaki omogoča celostno obravnavo bolnic.

Obravnavana tematika je podprta z aktualnimi podatki iz raziskav, ki naslavlajo vprašanja ohranjanja plodnosti, uporabe zamrznjenih jajčnih celic, vpliva različnih terapij na reproduktivni sistem ter izzive nosečnosti po zdravljenju raka.

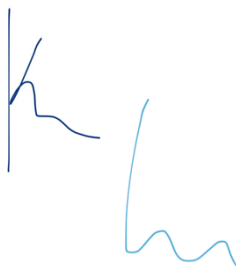
Ta zbornik je namenjen strokovni javnosti – zdravnikom, raziskovalcem, študentom in vsem, ki se ukvarjate z obravnavo bolnic z rakom jajčnikov. Verjamemo, da bodo predstavljene informacije pripomogle k bolj poglobljenemu razumevanju te problematike ter spodbudile razvoj novih strategij za izboljšanje izidov zdravljenja.

Naj bo ta zbornik korak naprej k izgradnji znanja, ki ne le rešuje življenja, temveč tudi omogoča bolnicam ohranjanje njihove reproduktivne prihodnosti. Zahvaljujemo se vsem avtorjem, ki so s svojim prispevkom obogatili vsebino, in vam, spoštovane bralke in bralci, ki se z zavzetostjo in strokovnostjo posvečate tej zahtevni, a izjemno pomembni problematiki.

S spoštovanjem,

doc.dr. Nina Kovačević, dr.med.

doc.dr. Sebastjan Merlo, dr.med.



RAK JAJČNIKOV V NOSEČNOSTI – PREGLED PROBLEMATIKE

Sebastjan Merlo, Nina Kovačević

Izvelek

Rak jajčnikov med nosečnostjo je redek, a predstavlja pomemben klinični izziv zaradi sočasnega obravnavanja dveh življenj – matere in ploda. Pogosto je diagnosticiran naključno med ultrazvočnimi pregledi, ki so del redne prenatalne oskrbe. Zaradi nespecifičnih simptomov, kot so bolečine v trebuhu in napihnjenost, je diagnoza zahtevna, zlasti v zgodnjih fazah bolezni. Zdravljenje je odvisno od stadija raka, trajanja nosečnosti in bolničinega stanja. V zgodnjih fazah se pogosto priporoča kirurška odstranitev tumorja, ki jo je mogoče varno izvesti med nosečnostjo. Kemoterapija je v določenih primerih možna v drugem in tretjem trimesečju, vendar je potrebna previdnost zaradi možnih učinkov na plod. Ključni izziv pri obravnavi je uravnoteženje optimalnega zdravljenja matere in varnosti za plod. Multidisciplinarni pristop je ključen za individualizirano oskrbo, ki temelji na skrbnem tehtanju koristi in tveganj.

Ključne besede: rak jajčnikov, nosečnost, plod, kemoterapija, zdravljenje

UVOD

Rak jajčnikov v nosečnosti je redka, a kompleksna zdravstvena težava, ki postavlja tako bolnico kot zdravstveni tim pred številne diagnostične in terapevtske izzive. Zaradi sorazmerno nizke pojavnosti – ocenjuje se, da se rak jajčnikov pojavi pri približno 1 na 10.000 do 25.000 nosečnosti – obstaja omejeno število raziskav, kar otežuje razvoj enotnih smernic za obravnavo. Kompleksnost situacije izhaja iz sočasnega upravljanja dveh pacientov: nosečnice in ploda, kar zahteva prilagojen pristop pri diagnostiki, zdravljenju in odločitvah glede nosečnosti.

DIAGNOSTIKA RAKA JAJČNIKOV V NOSEČNOSTI

Diagnosticiranje raka jajčnikov v nosečnosti je oteženo zaradi fizioloških sprememb, povezanih z nosečnostjo, ki lahko prikrijejo ali posnemajo simptome raka. Pogosti znaki, kot so bolečine v trebuhu, napihnjenost in povečanje trebušne mase, so lahko zlahka spregledani ali pripisani normalnemu poteku nosečnosti. Ultrazvočna preiskava trebuha in medeničnih organov je glavno diagnostično orodje, saj omogoča vizualizacijo tumorjev. Vendar pa ultrazvok v nosečnosti ni vedno dovolj specifičen za ločevanje benignih od malignih sprememb, kar lahko zahteva dodatne slikovne preiskave, kot so magnetna resonanca (MRI), ki je varna za plod.

Krvni marker CA-125, ki se pogosto uporablja pri diagnosticiranju raka jajčnikov, v nosečnosti ni zanesljiv, saj se lahko njegova raven fiziološko poveča, zlasti v prvem trimesečju. Zaradi teh omejitev je pogosto potrebna laparoskopska ali odprta biopsija, da se potrdi diagnoza.

OBRAVNAVA IN ZDRAVLJENJE RAKA JAJČNIKOV MED NOSEČNOSTJO

Zdravljenje raka jajčnikov v nosečnosti je odvisno od več dejavnikov, vključno s stadijem bolezni, histološkim tipom tumorja, trajanjem nosečnosti in željami bolnice. Cilj zdravljenja je ohranitev zdravja matere in ploda ter optimizacija dolgoročnih izidov.

Pri zgodnjih stadijih bolezni, ko je tumor omejen na jajčnik (stadij I), se lahko zdravljenje omeji na kirurško odstranitev prizadetega jajčnika in ustrezno kirurško stadiranje. Če je to izvedeno v

drugem trimesečju, so tveganja za plod običajno nizka. Pri napredovalih stadijih bolezni, ko je potrebna kemoterapija, se zdravljenje običajno začne v drugem ali tretjem trimesečju, saj se v prvem trimesečju kemoterapija povezuje z večjim tveganjem za prirojene napake. Uporaba kombinacije cisplatina in paklitaksela, ki sta razmeroma varna za plod po prvem trimesečju, je v teh primerih standardna.

V nekaterih primerih, ko je bolezen zelo napredovala ali kadar ni možnosti za izvedbo zdravljenja brez tveganja za plod, se lahko razmisli o načrtovanem predčasnem porodu, da se začne intenzivno zdravljenje matere. Takšne odločitve zahtevajo tesno sodelovanje med onkologi, porodničarji in neonatologi.

ODLOČANJE O NADALJEVANJU NOSEČNOSTI

Odločitev o nadaljevanju nosečnosti je zelo osebna in pogosto čustveno obremenjujoča. Pomembno je, da se bolnico in njeno družino vključi v proces odločanja ter jih celovito informira o tveganjih in možnih izidih. V nekaterih primerih, ko je bolezen diagnosticirana v poznejšem stadiju nosečnosti, se lahko zdravniki odločijo za načrtovan carski rez in sočasno kirurško odstranitev tumorja. Če pa je diagnoza postavljena zgodaj in so potrebni agresivni terapevtski ukrepi, lahko pride do razprave o prekinitvi nosečnosti, čeprav je to redko priporočeno.

PROGNOZA IN DOLGOROČNI IZIDI

Prognoza raka jajčnikov v nosečnosti je odvisna od več dejavnikov, vključno s stadijem bolezni, histološkim tipom tumorja in pravočasnostjo zdravljenja. V zgodnjih stadijih je prognoza običajno ugodna, saj kirurško zdravljenje v kombinaciji z usmerjenim pristopom k ohranitvi nosečnosti omogoča dobre izide za mater in plod. Pri napredovalih oblikah bolezni je prognoza odvisna od agresivnosti bolezni in sposobnosti usklajevanja zdravljenja z varstvom ploda.

Za plod je dolgoročni izid običajno dober, če zdravljenje vključuje skrbno načrtovanje in izvajanje kemoterapije po prvem trimesečju. Študije so pokazale, da kemoterapija v poznejših fazah nosečnosti nima bistvenega vpliva na nevrolški razvoj otrok, vendar je vseeno potrebno dolgoročno spremljanje otrok, ki so bili izpostavljeni kemoterapiji v maternici.

PSIHOSOCIALNI VIDIKI IN PODPORA

Nosečnost v kombinaciji z diagnozo raka jajčnikov predstavlja velik psihološki pritisk za bolnico. Skrb za zdravje ploda in lastno preživetje lahko povzročita občutke krivde, tesnobe in depresije. Zato je pomembno, da bolnicam nudimo celostno psihološko podporo. Multidisciplinarni pristop, ki vključuje onkologe, porodničarje, psihologe in socialne delavce, je ključen za zmanjšanje psihosocialnega bremena in izboljšanje kakovosti življenja bolnic.

ZAKLJUČEK

Rak jajčnikov v nosečnosti je redek, a zahteven zdravstveni problem, ki zahteva individualiziran in multidisciplinaren pristop. Uspešna obravnava vključuje natančno diagnostiko, skrbno načrtovanje zdravljenja ter celovito podporo bolnici. Čeprav situacija prinaša številne izzive, napredek v diagnostiki in terapiji omogoča, da je mogoče doseči dobre izide za mater in plod, pri čemer je ključnega pomena usklajevanje zdravstvenih ukrepov z osebnimi željami in potrebami bolnic.

LITERATURA

1. Korenaga, T.-R.K.; Tewari, K.S. Gynecologic Cancer in Pregnancy. *Gynecol. Oncol.* **2020**, *157*, 799–809.
2. Leiserowitz, G.S.; Xing, G.; Cress, R.; Brahmbhatt, B.; Dalrymple, J.L.; Smith, L.H. Adnexal Masses in Pregnancy: How Often Are They Malignant? *Gynecol. Oncol.* **2006**, *101*, 315–321.
3. Fruscio, R.; de Haan, J.; Van Calsteren, K.; Verheecke, M.; Mhallem, M.; Amant, F. Ovarian Cancer in Pregnancy. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* **2017**, *41*, 108–117.
4. Ray, J.G.; Vermeulen, M.J.; Bharatha, A.; Montanera, W.J.; Park, A.L. Association Between MRI Exposure During Pregnancy and Fetal and Childhood Outcomes. *JAMA* **2016**, *316*, 952–961.
5. Committee Opinion No. 723: Guidelines for Diagnostic Imaging During Pregnancy and Lactation. *Obstet. Gynecol.* **2017**, *130*, e210–e216.
6. Parpinel, G.; Laudani, M.E.; Giunta, F.P.; Germano, C.; Zola, P.; Masturzo, B. Use of Positron Emission Tomography for Pregnancy-Associated Cancer Assessment: A Review. *J. Clin. Med.* **2022**, *11*, 3820.
7. Despierres, M.; Boudy, A.-S.; Selleret, L.; Gligorov, J.; Richard, S.; Thomassin, I.; Dabi, Y.; Zilberman, S.; Touboul, C.; Montravers, F.; et al. Feasibility, Safety and Impact of (18F)-FDG PET/CT in Patients with Pregnancy-Associated Cancer: Experience of the French CALG (Cancer Associé à La Grossesse) Network. *Acta Oncol.* **2022**, *61*, 302–308.

SHRANJEVANJE GENETSKEGA MATERIALA

Nina Jančar

Izvelek

Ena izmed večjih skrbi žensk v rodni dobi, ki se soočajo z diagnozo raka jajčnika, je, ali bodo lahko imele svoje otroke po končanem zdravljenju. Kemoterapija, radioterapija in kirurški posegi, ki so potrebni za zdravljenje raka, lahko povzročijo neplodnost. V zadnjih letih se je razvilo več načinov za shranjevanje genetskega materiala in za ohranitev možnosti zanositve. Tako onkologi kot specialisti reproduktivne medicine se zavedamo, da je potrebno mlade bolnice z rakom informirati o tveganju za neplodnost po zdravljenju raka in o možnostih ohranjanja plodnosti in shranjevanja genetskega materiala. V večini primerov je potreben individualen pristop in tesno sodelovanje udeleženih specialistov.

Ključne besede: rak jajčnika; spodbujanja jajčnikov; zamrzovanje jajčnih celic; zamrzovanje zarodkov; zamrzovanje tkiva jajčnika.

Uvod

Rak jajčnika se pojavi v različnih histoloških oblikah, kot so epiteljski, stromalni in germinalni tumorji. Vsaka od teh vrst ima svoje značilnosti, ki vplivajo na možnosti ohranitve plodnosti, kar je še posebej pomembno za mlajše bolnice, ki si želijo ohraniti možnost zanositve po zdravljenju. Načeloma imamo za ohranitev plodnosti na voljo tri ustaljene načine. Kadar imamo čas in možnost, lahko shranimo jajčne celice po predhodnem spodbujanju jajčnikov. Kadar je ženska v stabilni partnerski zvezi, lahko shranimo zarodke, prav tako po predhodnem spodbujanju jajčnikov. Oba načina imata prednosti in slabosti. Prednost shranjevanja zarodkov je, da veliko bolje preživijo zamrzovanje in odmrzovanje, kot jajčne celice, slabost pa je, da jih je praviloma vedno manj, kot pridobljenih jajčnih celic in da so last obeh partnerjev. Tretji način je hranjenje tkiva jajčnikov in nato retransplantacija le-tega, kar pa je pri večini oblik raka jajčnikov kontraindicirano.

Histološke vrste raka jajčnikov in možnosti ohranjanja plodnosti

Epiteljski rak jajčnika: Ta vrsta raka predstavlja večino primerov raka jajčnikov in se običajno pojavi pri starejših ženskah. Je agresiven, saj se pogosto odkrije v napredovalih fazah. Čeprav je pri epiteljskem raku jajčnikov ohranitev plodnosti težje izvedljiva, ker se pogosto diagnosticira v naprednih fazah, ko je potrebno odstraniti oba jajčnika in maternico. Pa vendar lahko pri določenih podtipih in zgodnjih fazah bolezni pridejo v poštev posebni protokoli zdravljenja. Pri zgodnjem stadiju nekaterih mejno malignih epiteljskih tumorjev je običajno možna enostranska odstranitev prizadetega jajčnika ali cistektomija, kar lahko omogoči ohranitev plodnosti. Pri večini epiteljskih tumorjev je možno zamrzovanje jajčnih celic in zarodkov.

Germinalni tumorji jajčnika: Ti tumorji izvirajo iz zarodnih celic in so relativno redki, vendar se pogosto pojavljajo pri mlajših ženskah. Imajo dobre možnosti za zdravljenje, tudi v napredovalih stadijih, in ponujajo več možnosti za ohranitev plodnosti, saj v večini primerov ni

treba odstraniti obeh jajčnikov. Pri tej vrsti raka je ohranitev plodnosti bolj izvedljiva. V zgodnjih stadijih je mogoče obdržati en jajčnik in maternico ter tako omogočiti naravno zanositev po zdravljenju. Tudi kemoterapija pri teh tumorjih običajno manj vpliva na plodnost kot pri drugih vrstah raka jajčnikov. Možno je shraniti jajčne celice in zarodke.

Stromalni tumorji: Stromalni tumorji so prav tako redki in izvirajo iz stromalnega tkiva jajčnika. Pogosto so hormonsko odvisni, zato je v primeru zdravljenja potrebno veliko pozornosti nameniti ravni ženskih hormonov v krvi. Ti tumorji izločajo hormone, zaradi česar je pogosto potrebno hormonsko nadzorovano zdravljenje. Pri zgodnjih stadijih nekaterih stromalnih tumorjev je možna kirurška odstranitev le prizadetega jajčnika, pri čemer je treba spremljati ravni hormonov. Če stimulacija ni mogoča zaradi tveganja, lahko ženske razmislijo o zamrzovanju jajčnih celic brez predhodne stimulacije, čeprav je uspešnost te metode nekoliko nižja.

Posebni postopki za hormonsko odvisne tumorje

Pri bolnicah s hormonsko odvisnimi stromalnimi tumorji in pri določenih epitelijskih tumorjih je spodbujanje jajčnikov za pridobivanje jajčnih celic tvegano, saj lahko povišane ravni estrogena pospešijo rast tumorja. V teh primerih uporabimo prilagojene protokole stimulacije, kjer skupaj s hormoni za stimulacijo dodajamo še zaviralce encima aromataze, kot je letrozol, ki preprečuje povišanje estrogena in tako zmanjša tveganje. Tovrsten način spodbujanja je že uveljavljen pri hormonsko odvisnem raku dojke. Pri raku dojk so na voljo številne raziskave, ki so potrdile varnost protokolov spodbujanja jajčnikov s souporabo inhibitorjev aromataze.

Redkeje uporabne in eksperimentalne metode shranjevanja genetskega materiala pri raku jajčnika

Zamrzovanje tkiva jajčnika: To je metoda, pri kateri se del tkiva jajčnika zamrzne v obliki manjših koščkov tkiva korteksa za kasnejšo presaditev, kar lahko pri nekaterih ženskah omogoči naravno zanositev. Ta metoda je pri epitelijskih in hormonsko odvisnih rakih kontraindicirana zaradi tveganja vnosa rakavih celic ob ponovni presaditvi.

Zamrzovanje primordialnih foliklov in umetni jajčnik: Raziskave na področju zamrzovanja primordialnih foliklov, obetajo dodatne možnosti za ohranitev plodnosti, vendar so še v eksperimentalni fazi. Prav tako je v eksperimentalni fazi razvoj t.i. umetnega jajčnika.

Zdravljenje z GnRH agonisti: Glede na izsledke nekaterih raziskav, naj bi uporaba depo preparatov GnRH agonistov med kemoterapijo in obsevanjem jajčnikov pomagala pri tem, da se bolj ohrani rezerva jajčnikov. Vendar pa nekatere druge raziskave tega žal niso potrdile.

Shranjevanje genetskega materiala na KO za reprodukcijo Ginekološke klinike UKC Ljubljana

S shranjevanjem jajčnih celic in tkiva jajčnika smo na našem Oddelku pričeli okoli leta 2000. Sprva smo to izvajali sporadično, pri redkih bolnicah. Leta 2011 smo v sodelovanju z onkologi, hematologi in pediatri pripravili strokovni sestanek z naslovom Ohranjanje plodne sposobnosti pri onkoloških bolnicah in bolnikih. V letu 2012 smo nato izvedli propagandno akcijo, ki je kmalu obrodila sadove. S tem se je močno povečala ozaveščenost zdravnikov in laikov, tako da od leta 2013 obravnavamo med 30 – 40 onkoloških bolnic letno. Na našem oddelku stremimo k temu, da

se na klic onkologa, pediatra, kirurga, ali drugega zdravnika ki takšno bolnico zdravi, zelo hitro odzovemo. Konzilij, na katerem je prisotna bolnica, lečeči zdravnik in zdravnik subspecialist reproduktivne medicine in po potrebi še starši ali partner, skličemo v roku enega dne. Od začetka januarja 2013 do konca novembra 2024 smo tako obravnavali že preko 400 mladih bolnic z rakom in drugimi boleznimi, ki lahko okvarijo plodnost. Okoli 40 % bolnic je imelo rak dojke, okoli 30 % Hodgkinov limfom, ostale rakave bolezni so bile redkeje zastopane. Pri okoli 30 % smo od shranjevanja genetskega materiala odstopili zaradi slabega zdravja in prognoze bolnice, njene odločitve ali neodzivnosti na spodbujanje jajčnikov. Pri 50 % bolnic smo shranili jajčne celice, pri okoli 15 % zarodke in pri okoli 5 % tkivo jajčnika.

Seme onkoloških bolnikov shranjujemo v Androloškem laboratoriju Ginekološke klinike UKC Ljubljana že več kot 40 let. Sodelovanje z onkologi na tem področji je ustaljeno že vrsto let. Biopsije testisa dečkov pred puberteto zaenkrat še ne izvajamo, saj je postopek še eksperimentalen.

Zaključek

Ohranjanje plodnosti pri bolnicah z rakom jajčnikov zahteva individualiziran pristop, ki je odvisen od vrste in stadija raka, pa tudi od osebnih želja in možnosti bolnice. V zadnjih letih so tehnološki napredki na področju reproduktivne medicine in prilagojeni protokoli stimulacije omogočili več možnosti za ohranitev plodnosti, vendar je ključnega pomena, da bolnica skupaj z medicinsko ekipo natančno pretehta vse razpoložljive možnosti in tveganja. Pravilno načrtovanje in zgodnje posvetovanje s strokovnjaki onkologi in specialisti reproduktivne medicine lahko bistveno pripomoreta k ohranitvi plodnosti in omogočita bolnicam, da po zaključenem zdravljenju dosežejo svoje želje po starševstvu.

Literatura

1. Burns KC, Hoefgen H, Strine A, Dasgupta R. Fertility preservation options in pediatric and adolescent patients with cancer. *Cancer* 2018; 124 (9): 1867-76.
2. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Fertility preservation in patients undergoing gonadotoxic therapy or gonadectomy: a committee opinion. *Fertil Steril* 2019; 112: 1022-33.
3. Lambertini M, Peccatori FA, Demeestere I, Amant F, Wyns C, Stukenborg J-B, et al. for the ESMO Guidelines Committee. Fertility preservation and post-treatment pregnancies in post-pubertal cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2020; 31(12): 1664-78.
4. Santos ML, Pais AS, Santos TA. Fertility preservation in ovarian cancer patients. *Gynecol Endocrinol.* 2021; 37(6): 483-9.

OHRANJANJE PLODNOSTI, RAK JAJČNIKOV IN ENERGETSKI INŠTRUMENTI

Maja Krajec

Izvelek

Rak jajčnikov pri mladih ženskah predstavlja velik diagnostični in terapevtski izziv. Letos so bile objavljene prve z dokazi podprte smernice za zdravljenje bolnic z rakom jajčnika z namenom ohranitve plodnosti. Konzervativni kirurški pristopi v kombinaciji s sodobnimi energetskimi viri omogočajo natančne posege, ohranitev delovanja jajčnikov in povečujejo možnost zanositve. Tovrstno zdravljenje je primerno v zgodnjih stadijih in pri določenih histoloških tipih tumorjev, kot so mejno maligni in nizko maligni tumorji. Uspešnost zdravljenja temelji na skrbni izbiri bolnic, uporabi sodobnih kirurških inštrumentov in multidisciplinarnem pristopu. Konzervativno zdravljenje ne le povečuje možnost zanositve, temveč tudi izboljšuje dolgoročno kakovost življenja bolnic.

Ključne besede: rak jajčnika, ohranitev plodnosti, smernice, sodobni energetski viri

UVOD

Ohranitev plodnosti pri raku jajčnikov predstavlja enega od pomembnih napredkov na področju ginekološke onkologije in kirurgije. Ohranitev strukture in delovanja jajčnikov in s tem povečanje možnosti zanositve omogoča konzervativno kirurško zdravljenje, katerega cilj je spontana zanositev ali oploditev z biomedicinsko pomočjo, z lastno maternico in z lastnimi ali darovanimi jajčnimi celicami. K večjemu uspehu konzervativnega kirurškega zdravljenja pripomore pravilen izbor bolnic, uporaba sodobnih energetskih virov in individualiziran pristop zdravljenja, ki ga vodi multidisciplinarni tim strokovnjakov.

Letos so bila izdana prva skupna priporočila Evropskega združenja za ginekološko onkologijo (*angl.* European Society of Gynaecological Oncology; ESGO), združenja za reprodukcijo in embriologijo (*angl.* European Society of Human Reproduction and Embryology; ESHRE) in združenja za ginekološko endoskopijo (*angl.* European Society for Gynaecological Endoscopy; ESGE), o postopkih obravnave z namenom ohranitve plodnosti bolnic z rakom materničnega vratu, rakom jajčnika in mejno malignimi tumorji jajčnika.

Smernice pokrivajo tri ključne vidike: indikacije za konzervativne kirurške posege glede na stadij bolezni in histološki tip, optimizacija izidov zdravljenja in zdravljenja novonastale neplodnosti in oskrbo po zdravljenju, načrtovanje nosečnosti, potreba po nadaljnjih operacijah in dolgoročno spremljanje bolnic. Zadnji dve področji doslej nista bili natančno obravnavani v smernicah, saj primanjkujejo trdni znanstveni dokazi

OHRANITEV PLODNOSTI

Tumorji jajčnika

Tumorji jajčnika so skupina bolezni, ki se med seboj razlikujejo po patogenezi, morfoloških in molekularno genetskih značilnostih. Epitelijski rak jajčnikov predstavlja večino vseh rakov jajčnika. Povprečna starost ob postavitvi diagnoze je 65 let. Po podatkih iz literature je pojavnost med ženskami, mlajšimi od 40 let, 3 do 17 %. Drugi tipi so redki. Mejno maligni tumorji (MMT) predstavljajo približno 15 % vseh tumorjev jajčnika. Ena tretjina bolnic z MMT je mlajših od 40 let.

ONKOLOŠKI PRINCIPI KONZERVATIVNEGA ZDRAVLJENJA PRI RAKU JAJČNIKA

Konzervativni kirurški posegi za ohranitev plodnosti, kot jih opredeljujejo smernice ESGE, ESHRE in ESGO, temeljijo na ohranitvi maternice in vsaj enega dela enega jajčnika. Kadar sta pri tumorjih na jajčnikih makroskopsko prizadeta oba jajčnika (ali obstaja večje tveganje za obojestransko bolezen), se lahko ohrani maternica z zdravo sluznico (histeroskopska biopsija) in serozno površino.

Onkološko ugodni kriteriji za ohranitev jajčnikov so: mejno maligni tumorji vseh stadijev (neinvazivni implantati) ne glede na mikroinvazijo; granulozacelični tumorji stadija IA in IC1; Sertoli-Leydig tumorji, dobro in zmerno diferencirani, stadija IA; nizko maligni serozni in nizko maligni endometrioidni karcinom stadija IA in IC1; visoko maligni serozni karcinom stadija IA; mucinozni karcinom (ekspanzivni podtip) IA in IC1; mucinozni karcinom (infiltrativni) stadij IA; ali svetlocelični karcinom IA in IC1.

Onkološko neugodni kriteriji za ohranitev jajčnikov so: invazivni epiteljski tumor jajčnika stadij IB in II-IV, nizko maligni serozni karcinom IC3; nizko maligni endometrioidni karcinom stadij IC3; visoko maligni serozni karcinom in visoko maligni endometrioidni karcinom stadij IC3; svetlocelični karcinom stadij IC3; mucinozni karcinom (infiltrativni) IC3; svetlocelični hiperkalcemični tip; granulozacelični tumorji stadija IB in II-IV; Sertoli-Leydig tumorji dobro in zmerno diferencirani stadija IB in IC2-IV in slabo diferencirani vseh stadijev.

Izjeme so: nizko maligni serozni in nizko maligni endometrioidni karcinom stadij IC2, mucinozni karcinom (ekspanzivni podtip) IC3; svetlocelični karcinom stadij IC2; visoko maligni serozni in visoko maligni endometrioidni karcinom stadija IC2; mucinozni karcinom (infiltrativni) stadij IC1 in IC2; granulozacelični tumor IC2 in IC3; Sertoli-Leydig tumorji, dobro in zmerno diferencirani stadija IB in IC1; ali tubo-ovarijski karcinom (enostranski) ali serozni tubarni intraepiteljski karcinom pri mlajših od 40 let s povišanim tveganjem za zarodne mutacije.

ONKOLOŠKI PRINCIPI KONZERVATIVNEGA ZDRAVLJENJA PRI MEJNO MALIGNEM TUMORJU JAJČNIKA

Obojestranska cistektomija z ohranitvijo makroskopsko normalnega tkiva jajčnika je možna pri obojestranskem seroznem in serozno mucinoznem mejno malignem tumorju jajčnika. Enostranska adnektomija in cistektomija z ohranitvijo jajčnika z makroskopsko normalnim izgledom enakovredno prihajata v poštev pri enostranskem seroznem in serozno-mucinoznem mejno malignem tumorju jajčnika.

V primeru cistektomije je potrebno bolnice sezniniti s tveganjem za 30 % verjetnost ponovitve. Sicer cistektomija ob večji možnosti ohranitve plodnosti ne vpliva na skupno preživetje.

SPREMLJANJE BOLNIC PO ZAKLJUČENEM ZDRAVLJENJU Z OHRANITVIJO PLODNOSTI

Kontrolni pregledi so priporočeni na 3-4 mesece prvi 2 leti, na 6 mesecev do skupno 5 let, nato enoletni pregledi do skupno vsaj 10 let. Pregled mora vsebovati klinični pregled in ultrazvočno preiskavo. Slikovne preiskave z računalniško tomografijo (CT) in magnetno resonanco (MR) so priporočene na šest mesecev prvi dve leti in nato enkrat letno do petega leta kontrolnega spremljanja. Spremljanje tumorskih markerjev, glede na histološki tip tumorja (Ca125, inhibin B, AMH, betaHCG, alfa feto protein, LDH), je priporočeno pri izhodiščno povišanih vrednostih, ali kadar ni podatka o vrednosti markerja pred kirurškim zdravljenjem. Pozitronska emisijska tomografija z računalniško tomografijo (PET-CT) se izvaja le v izjemnih primerih, ko je postavljen sum na ponovitev bolezni.

Po zaključeni rodni dobi rutinsko dokončno kirurško zdravljenje zaradi mejno malignega tumorja jajčnika ni potrebno; potrebno je le pri bolnicah z visoko družinsko ogroženostjo za epitelijske rake jajčnika. Prav tako dokončno kirurško zdravljenje ni priporočeno pri bolnicah s tumorji zarodnih celic. Dokončno kirurško zdravljenje s histerektomijo pa je potrebno pri bolnicah z granulozaceličnimi tumorji. Vse druge primere ne-epitelijskih in epitelijskih rakov jajčnika obravnavamo individualno.

Hormonsko nadomestno zdravljenje prihaja v poštev pri bolnicah z mejno malignim tumorjem jajčnika in po dokončnem kirurškem zdravljenju, vendar je potrebno upoštevati tveganja in koristi takega zdravljenja glede na histološki podtip tumorja.

SODOBNI ENERGETSKI VIRI

Minimalno invazivna kirurgija ima vedno bolj pomembno vlogo tudi pri zdravljenju raka jajčnika. Razvoj laparoskopskih tehnik je privedel do uvedbe inštrumentov za enkratno uporabo, ki so se izkazali kot ključni pri zahtevnejših operativnih posegih, kot so konzervativni kirurški posegi za ohranitev plodnosti. Sodobni inštrumenti omogočajo natančnejšo preparacijo tkiva in učinkovitejšo hemostazo, kar bistveno izboljša varnost in olajša izvedbo operacij. Za varno in pravilno uporabo energetskih inštrumentov je potrebno razumevanje mehanizma njihovega delovanja. S tem so izkoriščene vse prednosti njihovega delovanja in možne nevarnosti, ki jih prinašajo različne energije. Pri kirurškem zdravljenju raka jajčnika se pri nas najpogosteje uporabljajo električni energetski inštrumenti in ultrazvočna energija.

Električni tok, ki ga uporabljamo v kirurgiji imenujemo radio-frekventni tok (RF-tok). Pridobimo ga s pomočjo generatorjev, ki pretvarjajo gospodinjski izmenični tok s frekvenco 60 Hz v tok s frekvencami nad 100 000 Hz. Le-ta ne povzroča nevromuskularne vzdražljivosti. Elektrokirurgija zajema proizvodnjo in distribucijo RF-toka med 400 in 40 000 kHz skozi tkivo med aktivno in disperzno elektrodo. V tkivih se električna energija pretvarja v toplotno, ki omogoča različne učinke, odvisno od dviga temperature in upornosti tkiva. Napredna bipolarka uporablja nizko napetostni tok za nadzorovano koagulacijo, kar zmanjšuje stopnjo poškodb okolnih tkiv. Inštrumenti proizvajalcev Covidien, Ethicon Endo Surgery in Olympus omogočajo ločeno funkcijo rezanja, manjšo stransko poškodbo tkiva zaradi razporeditve elektrod, omogočajo dobro kompresijo - koagulacijo žil do 7 mm. Optimalni pogoji so v klinični praksi težje dosegljivi, vendar meta-analize rezultatov klinične uporabe naprednih tehnik kažejo, da te omogočajo hitrejša operativna posega, zmanjšujejo izgubo krvi, pospešujejo celjenje in skrajšujejo čas hospitalizacije v primerjavi s klasičnimi metodami.

Ultrazvočna energija, ki jo uporablja harmonični skalpel (Ethicon Endo Surgery), pretvarja električno energijo skozi povezovalni kabel preko generatorja, kjer se električna energija pretvori v mehansko valovanje in vibracije z zelo visoko frekvenco (55 000 Hz). Ta energija v stiku s tkivom omogoča učinek hkratne koagulacije in rezanja. Generator zaznava spremembe v tkivu znotraj čeljusti inštrumenta, dovaja optimalno količino energije ter uravnava temperaturo. Poškodba tkiva je minimalna in je učinek na tkivo dosežen pri nižjih temperaturah.

Ključnega pomena je, da uporabniki poznajo tehnične značilnosti in pravilno rabo inštrumentov, saj se tako zmanjšuje tveganje za zaplete.

ZAKLJUČEK

Ohranitev plodnosti pri raku jajčnikov je pomemben dosežek v ginekološki onkologiji, podprt s smernicami ESGO, ESHRE in ESGE. Konzervativno kirurško zdravljenje omogoča ohranitev funkcije jajčnikov, s čimer zvišamo verjetnost zanositve, s pomočjo sodobnih energetskih virov

izboljšujejo natančnost in varnost posegov. Pristopi prispevajo k skrajšanju operacijskega časa, zmanjšanju zapletov in zagotavljanju boljših rezultatov. Za onkološko varno zdravljenje je potrebna multidisciplinarna obravnava.

LITERATURA

1. Morice P, Scambia G, Abu-Rustum NR, et al. Fertility-sparing treatment and follow-up in patients with cervical cancer, ovarian cancer, and borderline ovarian tumours: guidelines from ESGO, ESHRE, and ESGE. *Lancet Oncol.* 2024;25(11):e602-e610.
2. Pérez-Quintanilla M, Del Real-Ordoñez S, Gallardo-Alvarado L, Cantu-de Leon D. Fertility-sparing treatment for epithelial ovarian cancer: a literature review. *Chin Clin Oncol.* 2020;9(4):48.
3. Colombo N, Sessa C, du Bois A, et al. ESMO-ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours, and recurrent disease†. *Ann Oncol.* 2019;30(5):672-705.
4. Berek JS, Renz M, Kehoe S, Kumar L, Friedlander M. Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum: 2021 update. *Int J Gynaecol Obstet.* 2021;155 Suppl 1(Suppl 1):61-85.
5. Ribič Pucelj M. Endoskopske operacije v ginekologiji. Didakta, 2007.
6. Cheng H, Clymer JW, Sadeghirad B, Ferko NC, Cameron CG, Amaral JF. Performance of Harmonic devices in surgical oncology: an umbrella review of the evidence. *World J Surg Oncol.* 2018;16(1):2.
7. Kobal B. Uporaba energetskih inštrumentov v ginekološko onkološki kirurgiji. *Sodobna dognanja : 8. šola o ginekološkem raku* [na spletu]. 2024. Ljubljana : Onkološki inštitut.

SLIKOVNE PREISKAVE, NOSEČNOST IN RAK JAJČNIKOV

Maja Mušič, Mojca Tuta

Izvleček

Ultrazvočna (UZ) in magnetnoresonačna (MR) preiskava sta preiskavi izbora v nosečnosti in v času dojenja, ker nista povezani s povečanim tveganjem za mater in plod. Izpostavljenost sevanju pri rentgenskih preiskavah (RTG) in preiskavah z računalniško tomografijo (CT) je z nekaj izjemami veliko nižja od doz, ki škodujejo plodu. V primerih, ko je slikanje potrebno in preiskave ne moremo nadomestiti z MR ali UZ, lahko opravimo CT preiskavo. Elektivno slikanje je potrebno prestaviti v obdobje po rojstvu otroka. Gadolinijevim kontrastnim sredstvom, ki jih uporabljamo pri MR preiskavi, se med nosečnostjo skušamo izogibati. Izjemoma jih apliciramo, če ocenimo, da je korist preiskave večja od potencialnega tveganja. Uporaba jodnih kontrastnih sredstev, ki jih uporabljamo pri RTG in CT preiskavah, ni dokazano povezana z večjem tveganjem za zdravje ploda. Dojenja ni potrebno prekinjati zaradi uporabe jodnega kontrastnega sredstva ali gadolinijevih kontrastnih sredstev.

Ključne besede: slikovne preiskave, dojenje, nosečnost, rak jajčnika.

Uvod

Diagnostična obdelava nosečnice predstavlja poseben izziv tako za klinika kot za radiologa. Pri tem je pomembno, da skrbno izberemo primerne diagnostične in terapevtske metode, da se za zagotavljanje varnosti matere in ploda izogibamo izpostavljenosti sevanju in da natančno ocenimo indikacije za uporabo kontrastnih sredstev (KS).

RTG in CT preiskave

Rentgenski žarki so vrsta elektromagnetnega valovanja s kratko valovno dolžino (10-0,01nm), ki lahko ionizirajo tkiva in poškodujejo celice. Doze so absorbirane in učinkovite. Absorbirana doza je energija, ki jo sevanje ob prehodu skozi snov preda enoti mase. Enota za absorbirano dozo je gray (Gy). Efektivna doza je doza, ki odraža skupne učinke obsevanja na celo telo. Enota za efektivno dozo je sievert (Sv). Večina diagnostičnih preiskav je pod mejo 100 mGy, zato posamezna izpostavljenost ne predstavlja razloga za prekinitve nosečnosti. Okvirne vrednosti doz, ki jih prejme plod pri CT slikanju so v večini manjše od 50 mGy (Tabela 1).

Preiskava	Doza, ki jo prejme plod (mGy)
CT glave	<0,005
CT prsnega koša	0,2
CT trebuha	4
CT trebuha in medenice	30
18 FDG PET/CT	10-50

Tabela 1: Okvirne vrednosti doz, ki jih prejme plod pri CT slikanju.

Biološke učinke ionizirajočega sevanja na plodov razvoj razdelimo na teratogene (ti. deterministične), kancerogene (ti. stohastične) in spontano prekinitev nosečnosti. Deterministični učinki imajo prag, pojavijo se le od mejne doze dalje. Obseg poškodb je sorazmerno odvisen od absorbirane doze (glej Tabelo 2). Stohastični učinki nimajo praga in so posledica naključnih sprememb v celici, pojavijo se pri različnih absorbiranih dozah. Tveganje za pojav stohastičnih učinkov z naraščanjem absorbirane doze linearno narašča. Tveganje za karcinogenezo zaradi prenatalne izpostavljenosti ionizirajočemu sevanju je sicer majhno. Možna je večja verjetnost za razvoj levkemije, vendar fetalna doza manj kot 100 mGy nosi majhno verjetnost razvoja le-te. Pri tem velja poudariti, da več kot 99% fetusov, ki so izpostavljeni slikanju, ne razvije raka v otroštvu ali levkemije. Pri RTG in CT preiskavah velja princip ALARA (tj. as low as reasonably achievable), kar pomeni čim manjšo dozo, čim krajši čas izpostavljenosti, čim večjo razdaljo in primerno zaščito. RTG ali CT preiskava (npr. RTG in CT glave, vratu, prsnega koša, okončin), ki ne vključujeta področja ploda, imata zanemarljiv vpliv na plod.

Gestacijska starost	< 50 mGy	50 – 100 mGy	> 100 mGy
3 - 4 t (vse ali nič)	Ni učinka	Najverjetneje ni učinka	Možna spontana prekinitev nosečnosti
5 - 10t	Ni učinka	Možni učinki niso znanstveno dokazani, najverjetneje so premajhni, da bi bili klinično vidni	Možne malformacije, verjetnost je sorazmerna z dozo
11 – 17t	Ni učinka	Možni učinki niso znanstveno dokazani, najverjetneje so p remajhni, da bi bili klinično vidni	Zvečano tveganje za nižji IQ ali zaostanek v duševnem razvoju, verjetnost in prizadetost je sorazmerna z dozo
18 – 27t	Ni učinka	Ni učinka	Spremembe IQ
> 27t	Ni učinka	Ni učinka	?

Tabela 2: Možni deterministični učinki sevanja na plod.

RTG in CT preiskave s KS

Do današnjega dne še ni objavljenih podatkov o morebitnih teratogenih ali mutagenih učinkih jodnih KS. Tveganje za hipotirozo pri prenatalni i.v. uporabi KS ni bilo dokazano, kljub temu ESUR smernice priporočajo, v kolikor je bila nosečnica slikana med nosečnostjo z jodnim KS, kontrolo ščitnične funkcije v prvem tednu starosti novorojenčka. V času dojenja uporaba jodnih KS ni kontraindicirana.

MR preiskave

Do sedaj v strokovni literaturi še ni bilo znanih škodljivih učinkov MR slikanja na plod (na MR aparatih z 1.5 ali 3T). MR preiskavo lahko opravimo v nosečnosti kadarkoli v nosečnosti, ko pričakujemo, da bodo pridobljeni podatki vplivali na zdravljenje, ali če podatkov ne moremo pridobiti z drugo preiskavo, pri kateri ne uporabljamo ionizirajočega sevanja, ali kadar s preiskavo ne moremo počakati do konca nosečnosti. Elektivnih MR preiskav ne opravljamo v prvem trimestrju nosečnosti. MRI celotnega telesa (angl. whole body MRI) z difuzijskimi sekvencami se priporoča za oceno razširjenosti maligne bolezni v času nosečnosti.

MR preiskava s KS

Gadolinijska (Gd) KS v določenem odstotku prehajajo skozi placento in se kopičijo v amnijski tekočini. Nastajajo disociirani prosti Gd ioni, ki so toksični in predstavljajo potencialno tveganje za plod. Zato se Gd KS med nosečnostjo skušamo izogibati. Izjemoma jih apliciramo, če

ocenimo, da je korist preiskave večja od potencialnega tveganja. V času dojenja uporaba Gd KS ni kontraindicirana.

Nosečnost in tumor jajčnika

0.2-3.8/100.000 ovarijskih mas na UZ je malignih. Tumorski marker Ca 125 je še posebej v prvem trimestru lahko fiziološko zvišan. MR slikanje je metoda izbora za UZ vidno cistično maso jajčnika med nosečnostjo. O-RADS (angl. Ovarian– Adnexal Imaging–Reporting–Data System) MR kriteriji in kriteriji AdnexMR niso bili validirani pri nosečnicah, zato je natančna ocena otežena, ker pri nosečnicah ne uporabimo Gd KS, ki so potrebni za natančno oceno po predhodno omenjenih kriterijih. Glede na to dejstvo, so Sahin in sodelavci opisali MR kriterije za oceno mas jajčnika, pri čemer ni predvidena uporaba Gd KS. Glede na MR značilnosti so spremembe jajčnika razvrstili v 5 kategorij (Tabela 3).

Kategorija	definicija	MRI značilnosti
1	Ni mase	Ni mas adneksalno
2	Benigna / lahko benigna lezija	Lezija s tipičnimi lastnosmi nebenigne lezije, kot so endometriom, dermoid, fibrom ...
3	mejno	mejne značilnosti
4	Suspektno za maligno lezijo	Solidna komponenta (=intermediaren signal na T2, nizek signal na T1 z restrikcijo difuzije)
5	Visoko maligna lezija	Solidna komponenta in dodatno še: - peritonealni depoziti - limfadenopatija - ascites (ko je izključen nemaligen vzrok ascitesa)

Tabela 3: Razvrstitev sprememb jajčnikov glede na MR značilnosti v času nosečnosti.

Prikaz primera iz leta 2014

38-letna bolnica, ki je spontano zanosila, je bila v diagnostični obdelavi zaradi bolečin v trebuhu v 28. tednu nosečnosti. UZ so ugotavljali povečan levi jajčnik, v laboratoriju pa močno povišan marker Ca 125, zato so opravili MR trebuha. Na MR preiskavi so našli cistične lezije v obeh povečanih jajčnikih s solidno komponento in peritonealnimi depoziti. Pacientka je imela nato opravljeno diagnostično laparoskopijo, kjer so ugotavljali metastaze po kupuli diafragme in v omentumu. Stadij je bil ocenjen kot FIGO IIIC. Histološki izvid je govoril za slabo diferenciran serozni karcinom.

Pri pacientki so s porodom počakali do 30. tedna nosečnosti, nato je sledil carski rez in maksimalna citoreduktivna operacija (ekstirpacija uterusa z obojnimi adneksi in zmanjševalna operacija v trebuhu, kompletna peritonektomija v spodnjem delu trebuha, resekcija rektosigme in kompletna omentektomija, viden je bil ostanek karcinoze v zgornjem abdomnu) z intraoperativno kemoterapijo. Pooperativno je prejela še 6 ciklov kemoterapije, CA 125 je bil v upadu že po 1. ciklusu. Gospa je bila nato redno spremljana s kliničnim, laboratorijskim in slikovnim pregledom. Po 8 letih so na MR preiskavi ugotavljali znake ponovitve bolezni ob rektokolono anastomozi. Gospa je bila nato operirana, histološki izvid je govoril v prid ponovitve bolezni. Na vseh nadaljnjih kontrolah je bila nato ponovno brez znakov ponovitve bolezni.

Literatura

1. ACR practice guideline for imaging pregnant or potentially pregnant adolescents and women with ionizing radiation.
2. Jain C. ACOG Committee Opinion No. 723: Guidelines for Diagnostic Imaging During Pregnancy and Lactation. *Obstet Gynecol.* 2019 Jan;133(1):186.
3. ESUR guidelines on contrast agents
4. Jha P et al. Imaging Cancer in Pregnancy. *Radiographics.* 2022 Sep-Oct;42(5):1494-1513.
5. Mainprize JG et al. Effects of ionizing radiation exposure during pregnancy. *Abdom Radiol (NY)* 2023 May;48(5):1564-1578.
6. Sahin H et al. Non-contrast MRI can accurately characterize adnexal masses: a retrospective study. *Eur Radiol.* 2021 Sep;31(9):6962-6973.
7. Panico C et al. Prediction of the Risk of Malignancy of Adnexal Masses during Pregnancy Comparing Subjective Assessment and Non-Contrast MRI Score (NCMS) in Radiologists with Different Expertise. *Cancers (Basel).* 2023 Oct 25;15(21):5138.

VODENJE NOSEČNOSTI Z ZANANO DIAGNOZO RAK JAJČNIKOV

Renata Košir Pogačnik

Izvleček

Rak v svetu zapleta približno 1/1000-2000 nosečnosti. Nosečnosti, zapletene zaradi diagnoze raka pri materi, so nosečnosti z visokim tveganjem. Vodenje nosečnosti z maligno boleznijo jajčnikov poteka pri izbranem ginekologu in v terciarnem centru. Izbrani ginekolog opravi vse predpisane presejalne preiskave, hkrati pa nosečnico z rakom jajčnikov v nosečnosti napoti v ambulantno za patološko nosečnost na terciarnem nivoju, kjer nosečnost dodatno spremljamo in vodimo skupaj z multidisciplinarno ekipo. Glede na višino nosečnosti in vrsto zdravljenja maligne bolezni se individualno odločamo za dodatne slikovne (UZ, MR) in laboratorijske preiskave s katerimi ocenjujemo splošno stanje nosečnice in usmerjeno iščemo zaplete v nosečnosti. Med najpogostejšimi zapleti v nosečnosti so zastoj plodove rasti, prezgodnji porod in smrt ploda v maternici. Nosečnice imajo lahko zaplete povezane z osnovno boleznijo raka jajčnika ali pa zaradi stranskih učinkov onkološkega zdravljenja. Drugo trimesečje je najbolj varno obdobje za operativni poseg v nosečnosti. Kemoterapija je kontraindicirana v prvem trimesečju nosečnosti. Glede na klinične smernice, lahko kemoterapijo kot obliko zdravljenja maligne bolezni jajčnika uporabljamo v drugem in tretjem trimesečju, brez potrebe po prekinitvi nosečnosti. Uporaba kemoterapije je lahko povezana z zastojem plodove rasti in prezgodnjim porodom. Če stanje nosečnice in ploda to omogoča, načrtujemo porod po 37. tednu nosečnosti.

Ključne besede

nosečnost, rak jajčnika, zastoj plodove rasti, smrt ploda v maternici, kemoterapija

Uvod

Rak v svetu zapleta približno 1/1000-2000 nosečnosti. V Sloveniji ima maligno bolezen v anamnezi zabeležena 1/4000 nosečnic. Nosečnosti, zapletene zaradi diagnoze raka pri materi, so nosečnosti z visokim tveganjem. Spremembe na jajčnikih pri nosečnicah odkrijemo pri 2 do 20/1000 nosečnic, približno 2 do 20-krat pogosteje kot pri starostno primerljivi splošni populaciji. Najpogostejše spremembe v predelu jajčnikov v nosečnosti, ki zahtevajo kirurški poseg so dermoidne ciste (32 %), endometriomi (15 %), funkcionalne ciste (12 %), serozni cistadenomi (11 %) in mucinozni cistadenomi (8 %). V približno 2% so spremembe na jajčnikih v nosečnosti maligne etiologije. Večino rakov jajčnika odkrijemo v nosečnosti na rutinskih ultrazvočnih pregledih. Nosečnost ni dejavnik tveganja za maligno bolezen, lahko pa zaradi nosečnosti bolezni odkrijemo kasneje, saj simptomi maligne bolezni lahko posnemajo simptome v nosečnosti.

Diagnoza maligne bolezni v nosečnosti predstavlja velik izziv tako zaradi kliničnih in etičnih odločitev kot tudi zaradi čustvene vpletenosti bodočih staršev. Potreben je multidisciplinaren pristop. Cilj vseh skupaj je ohranitev zdravja matere in zdravljenje maligne bolezni z najmanjšim možnim vplivom na plod. Medtem, ko odložitev zdravljenja lahko poslabša prognozo bolezni pri

nosečnici, lahko zdravljenje v nosečnosti in morebitni prezgodnji porod ogrozita razvoj in prognozo ploda oz. novorojenčka. Glavna prioriteta je zdravljenje matere. Nosečnici moramo predlagati zdravljenje v skladu s standardnim zdravljenjem za nenoseče bolnice. Raziskave so pokazale, da je onkološko zdravljenje – z rahlimi prilagoditvami zdravljenja – možno med nosečnostjo, ne da bi bila zelo ogrožena varnost ploda.

Raziskave kažejo, da v zadnjih dveh desetletjih zdravljenje maligne bolezni pogosteje poteka že v nosečnosti, manjkrat se odločamo za prekinitev nosečnosti, iatrogeni prezgodnji porod ali odložitev zdravljenja na čas po porodu. V različnih strokovnih objavah in literaturi vpliva nosečnosti na izid in preživetje nosečnice z maligno boleznijo niso ugotovili. Ugotavljali so, da maligna bolezen lahko vpliva na plod in kasneje na novorojenčka in otroka. Predvsem zaradi slabše prehranjenosti matere, slabše oksigenacije tkiv pri materi, kroničnega vnetnega dogajanja v tkivih ter toksičnega in teratogenega učinka zdravil za zdravljenje maligne bolezni.

Vodenje nosečnosti

Vodenje nosečnosti z maligno boleznijo jajčnikov poteka pri izbranem ginekologu in v terciarnem centru. Izbrani ginekolog opravi vse predpisane presejalne preiskave, hkrati pa nosečnico z rakom jajčnikov v nosečnosti napoti v ambulantno za patološko nosečnost na terciarnem nivoju, kjer nosečnost dodatno spremljamo in vodimo skupaj z multidisciplinarno ekipo. V vodenje nosečnosti že ob postavitvi diagnoze vključimo specialiste različnih specialnosti: perinatologe, ginekologe, onkologe, internistične onkologe, radiologe, patologe, pediatre, neonatologe, genetike, psihologe, psihiatre, idr. Pridobiti je potrebno podatke o razširjenosti maligne bolezni in splošnem zdravstvenem stanju nosečnice ter določiti natančno višino nosečnosti. Maligno bolezen jajčnikov spremljamo skupaj z multidisciplinarnim timom, opravimo dodatne ekspertne ultrazvočne preiskave in po potrebi MR slikanje. V nosečnosti izvedemo vse predpisane presejalne preiskave, ki so predvidene v vsaki nosečnosti. Glede na višino nosečnosti in vrsto zdravljenja maligne bolezni se individualno odločamo za dodatne ultrazvočne in laboratorijske preiskave s katerimi ocenjujemo splošno stanje nosečnice in usmerjeno iščemo zaplete v nosečnosti. Med najpogostejšimi zapleti v nosečnosti so zastoj plodove rasti, prezgodnji porod in smrt ploda v maternici. Nosečnice imajo lahko zaplete povezane z osnovno boleznijo raka jajčnika ali pa zaradi stranskih učinkov onkološkega zdravljenja. Prisotna je lahko slabost, bruhanje, utrujenost ter slab apetit, posledično se lahko pojavljajo motnje elektrolitov, povečano je lahko tveganje za okužbe. Nosečnost vodimo ambulantno, kadar se pojavi indikacija za sprejem v bolnišnico nosečnico sprejememo v porodnišnico terciarnega novoja, npr. za nadzor stanja ploda, korekcijo elektrolitskih motenj, za morebitno parenteralno prehrano.

Zastoj plodove rasti odkrivamo z dodatnimi ultrazvočnimi preiskavami v nosečnosti, s katerimi ocenjujemo rast in stanje ploda ter količino plodovnice. Pri oceni stanja ploda si pomagamo tudi z meritvami pretokov v plodovem in maternem krvnem obtoku. V raziskavah so ugotavljali tudi povečan delež smrti ploda v maternici predvsem povezanih z zastojem plodove rasti, ki je največkrat posledica onkološkega zdravljenja maligne bolezni v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti. Podatkov o vplivu onkološkega zdravljenja, predvsem uporabe kemoterapije, v prvem trimesečju na plod in nosečnost je malo, saj se več nosečnic odloči za prekinitev nosečnosti v prvem trimesečju, ko izvedo za diagnozo maligne bolezni. Ni pa samo onkološko zdravljenje razlog za zastoj plodove rasti, poleg tega na slabšo rast ploda lahko vplivajo tudi drugi dejavniki,

npr. spremenjena preskrba tkiv s kisikom, slabša prehranjenost nosečnic med procesom zdravljenja, lokalni vnetni odgovor na zdravljenje ter psihološki stres, ki ga odkritje diagnoze v nosečnosti lahko povzroči.

Prezgodnji porod je pri nosečnici z maligno boleznijo jajčnikov lahko iatrogen ali spontan, več je iatrogenih prezgodnjih porodov. Prezgodnji porodi so v večjem deležu povezani z onkološkimi zapleti in v manjšem deležu kot posledica zastoja plodove rasti. Nekateri iatrogeni prezgodnji porodi, predvsem kadar je diagnoza maligne bolezni postavljena v prvem trimesestru, se zgodijo tudi zaradi potrebe po čimprejšnjem zdravljenju bolnice. Zaradi večjega deleža prezgodnjega poroda je povečana tudi neonatalna obolevnost in umrljivost. S podaljševanjem nosečnosti, lahko zmanjšamo delež neonatalne obolevnosti in umrljivosti.

Nosečnost je za nekatere nosečnice čustveno naporno obdobje, kadar se v tem obdobju pridruži še diagnoza maligne bolezni, nosečnicam ponudimo psihološko ali po potrebi psihiatrično strokovno pomoč.

Operativno zdravljenje

Operativno zdravljenje je včasih potrebno za postavitev diagnoze, oceno razširjenosti bolezni ali za odstranitev maligne bolezni. Odločitev za operativni poseg mora biti skrbno premišljena, saj lahko z operacijo v zgodnji nosečnosti povečamo tveganje za spontani splav, kadar s posegom odlašamo, lahko pride do zapletov, kot so torzija jajčnika, ruptura ali krvavitev v jajčnik in trebušno votlino, napredovanje bolezni in prezgodnji porod. V prvem trimesečju se elektivni operativni poseg izvede le kadar je to zares nujno. Drugo trimesečje, predvsem med 16. in 20. tednom, je najbolj varno obdobje za operativni poseg v nosečnosti. V tretjem trimesečju poskusimo operativni poseg načrtovati za obdobje po porodu, če je le to dovolj varno glede na razširjenost bolezni in klinične simptome nosečnice.

Nosečnica naj bo med posegom v blagem Trandeleburgovem položaju, po 20. tednu nosečnosti se svetuje levi bočni položaj. Poraba kisika se v nosečnosti poveča zaradi povečane potrebe maternice, posteljice in ploda po kisiku. To hitreje vodi do desaturacije ob anesteziji, zato je pri nosečnicah ključna dobra predoksigenacija. Med posegom je ves čas potrebno ohranjati normalno oksigenacijo nosečnice, saj je stanje ploda neposredno povezano s stanjem matere. Zaradi draženja maternice ob operativnem posegu lahko ob odsotnosti kontraindikacij, uporabimo tokolitična sredstva. Antibiotična profilaksa je odvisna od vrste operativnega posega in jo predpiše ginekolog onkolog. V nosečnosti se lahko varno uporabljajo cefalosporini, penicilini, eritromicin in klindamicin. Nosečnost, operativni poseg, imobilizacija in maligna bolezen so dejavniki tveganja za tromboembolične dogodke. Priporočena je profilaksa z nizkomolekularnim heparinom po posegu. Kadar je tveganje za prezgodnji porod veliko, nosečnici intramuskularno apliciramo maturacijsko terapijo s kortikosteroidi.

Kemoterapija

Kemoterapija je kontraindicirana v prvem trimesečju nosečnosti (pred 14. tednom) zaradi povečanega tveganja za prirojene anomalije. Glede na klinične smernice, lahko kemoterapijo kot obliko zdravljenja maligne bolezni jajčnika uporabljamo po zaključenem prvem trimesečju, brez potrebe po prekinitvi nosečnosti. Uporaba kemoterapije v drugem in tretjem trimesečju je lahko

povezana z zastojem plodove rasti in prezgodnjim porodom. Večkrat so zastoj plodove rasti opazovali pri tistih nosečnicah, kjer je bila kemoterapija uporabljena v drugem trimesečju, v primerjavi z nosečnicami, ki so tako terapijo prejele v tretjem trimesečju. Še vedno ni popolnoma jasno kakšen vpliv ima kemoterapija na nevrokognitivni razvoj plodovih možganov, saj ravno v drugem in tretjem trimesečju poteka nevrogeneza, migracija nevronov in tvorjenje novih sinaps. Pri nekaterih plodovih so opazovali slabšo giracijo skorje temporalnih girusov, predvsem pri tistih nosečnicah, ki so prejemale derivate platine. Vendar jasnega dolgoročnega vpliva niso dokazali. Zdravljenje z derivati platine v prvem trimesečju ni priporočljivo. Spojine platine se namreč v visokem odstotku vežejo na beljakovine plazme. Dokazali so, da vezane spojine platine prehajajo posteljico, npr. produkte cisplatina in karboplatina so dokazali v amnijski tekočini in popkovnični krvi novorojenčka. Cisplatin lahko deluje nefrotoksično na plod, kadar ga dajemo v tretjem trimesečju je potrebno pri novorojenčku oceniti ledvično funkcijo. Karboplatin je manj nefrotoksičen in ima v nosečnosti prednost pri uporabi. Bevacizumab je protitelo proti vaskularnemu endotelijskemu rastnemu faktorju (VEGF) in ima pomembno vlogo v nosečnosti, saj spodbuja invazijo trofoblasta v žilni endotel ter rast ploda, vpliva pa tudi na nastajanje amnijske tekočine. V predkliničnih preizkušanjih so ugotovili, da sredstva proti VEGF zavirajo organogenezo in razvoj ploda pri miših. Uporaba v nosečnosti ni priporočljiva.

Da bi se izognili motnjam v hematopoezi pri bodoči materi, kar lahko povzroči krvavitve, anemijo in povečano tveganje za okužbe med in po porodu, ter mielosupresiji pri novorojenčku, zadnji cikel kemoterapije načrtujemo vsaj 3-4 tedne pred porodom.

Načrtovanje poroda

Porod načrtujemo po 37. tednu nosečnosti, takrat je plod zrel. Vendar, ker to vedno ni mogoče, je termin poroda odvisen tudi od kliničnega stanja nosečnice in ploda ter razširjenosti maligne bolezni. V odsotnosti drugih kontraindikacij se svetuje vaginalni porod. V primeru, da takoj po porodu sledi operativni poseg, se lahko odločimo tudi za porod s carskim rezom, takrat se ob prisotnosti ginekologa onkologa lahko opravi ocena razširjenosti bolezni in "debulking" operacija. Zdravljenje raka jajčnika po porodu je običajno varno za mater in novorojenčka. Dojenje se odsvetuje kadar bolnica prejema citostatike, ki lahko prehajajo v mleko. Sicer pa otročnica lahko doji novorojenčka.

Zaključek

Predvsem je pomembno, da upoštevamo avtonomijo nosečnice in partnerja ter jima s strokovnim svetovanjem o možnih tveganjih in zapletih predstavimo različne možnosti obravnave. Zdravljenje maligne bolezni in vodenje nosečnosti mora biti prilagojeno vsaki nosečnici (in partnerju) z namenom skrbnega nadzora nad stanjem nosečnice in ploda ob sočasnem onkološkem zdravljenju. Glede na višino nosečnosti in stanje ploda za vsako nosečnico individualno, skupaj z multidisciplinarno ekipo, določimo najbolj ustrezno onkološko zdravljenje in načrtujemo najbolj optimalen termin poroda. Če stanje nosečnice in ploda to omogoča, načrtujemo porod po 37. tednu nosečnosti.

LITERATURA

1. De Haan J, Verheecke M, Van Calsteren K, et al. Oncological management and obstetric and neonatal outcomes for women diagnosed with cancer during pregnancy: a 20 year international cohort study of 1170 patients. *Lancet Oncol* 2018; 19: 337-46.
2. Van Calsteren K, Heyns L, De Smet F, Van Eycken L, Gziri MM, Van Gemert W, Halaska M, Vergote I, Ottevanger N and Amant F: Cancer during pregnancy: an analysis of 215 patients emphasizing the obstetrical and the neonatal outcomes. *J Clin Oncol* 28(4): 683-689, 2010.
3. Cardonick E, Iacobucci A: Use of chemotherapy during human pregnancy. *Lancet Oncol* 5:283-291, 2004.
4. Kal HB, Struikmans H: Radiotherapy during pregnancy: Fact and fiction. *Lancet Oncol* 6:328-333, 2005.
5. Leiserowitz GS, Xing G, Cress R, Brahmbhatt B, Dalrymple JL and Smith LH: Adnexal masses in pregnancy: how often are they malignant? *Gynecol Oncol* 101(2): 315-321, 2006.
6. Boussios S, Moschetta M, Tatsi K, Tsiouris AK and Pavlidis N: A review on pregnancy complicated by ovarian epithelial and non-epithelial malignant tumors: Diagnostic and therapeutic perspectives. *J Adv Res* 12: 1-9, 2018.
7. Cordeiro CN and Gemignani ML: Gynecologic malignancies in pregnancy: balancing fetal risks with oncologic safety. *Obstet Gynecol Surv* 72(3): 184-193, 2017.
8. Lu, D., Ludvigsson, J. F., Smedby, K. E., Fall, K., Valdimarsdóttir, U., Cnattingius, S., & Fang, F. (2017). *Maternal Cancer During Pregnancy and Risks of Stillbirth and Infant Mortality. Journal of Clinical Oncology*, 35(14), 1522–1529.
9. Amant F, Han SN, Gziri MM, Vandenbroucke T, Verheecke M, Van Calsteren K. Management of cancer in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynecol* 2015; 29: 741-53.
10. Morice P, Giovanni S, et al. Fertility-sparing treatment and follow-up in patients with cervical cancer, ovarian cancer, and borderline ovarian tumours: guidelines from ESGO, ESHRE, and ESGE. *Lancet Oncol* 2024; 25: e602–10.

OSKRBA EPIZIOTOMIJSKE BRAZGOTINE Z LASERJEM

Katja Miličević

Izveček

Epiziotomija je pogost poseg po vsem svetu. Opravljen je v izogib porodniškim zapletom, vendar tudi sam nosi tveganje dolgotrajnih posledic in vpliva na kvaliteto življenja žensk. Terapija z lokalnimi pripravki ali kirurško obravnavo, ki nam je bila do sedaj na voljo, pri pacientkah ni pustila trajnega izboljšanja. Laserka terapija brazgotine ima prednost v neinvazivnosti, dobri toleranci s strani pacientk in trajnim izboljšanjem simptomov.

Delovanje laserja je odvisno od valovne dolžine žarka in parametrov, ki jih izberemo. Takojšen učinek je viden na površini v obliki ablacije, globinsko delovanje pa uravnavamo s stopnjo segrevanja tkiva, ki povzroči remodelacijo kolagena in hitrejšo regeneracijo tkiva. Tako se lahko zmanjša bolečina, umili vlek brazgotine in poravna asimetrija.

Laserska terapija ima dolgo tradicijo v estetski medicini. Za oceno brazgotine se lahko uporablja Vancouverska lestvica, vendar je za odločitev o terapiji glavna razdelitev brazgotine na atrofično, hipertrofično ali normalno ter opis simptomov, ki ji ocenjujemo z vprašalniki.

Ključne besede: epiziotomija, laserska terapija, brazgotina, bolečina, terapija brazgotin, lasersko zdravljenje, ginekologija, porodništvo.

Uvod

Epiziotomija je ena najpogostejše opravljenih operativnih porodniških posegov na svetu. V Sloveniji je v povprečju opravljena pri 30% porodov. Opravi se kot incizija v mediolateralni ali mediani smeri. Zajema rez kože, različno globino plasti mišic medeničnega dna in posteriorno steno nožnice. Za odločitev o posegu, je najbolj pomembna klinična presoja zdravnika in babice, ki vodita porod. Rutinska uporaba pri vseh vaginalnih porodih ni zaželeno.

Težave po epiziotomiji

Zapleti, ki nastanejo pri celjenju rane lahko privedejo do dolgoročnih posledic, kot so neustrezno ali pretirano brazgotinjenje, pojav kožnih trakov in fistul, asimetrija in zožitev introitusa, bolečina na predelu brazgotine in pri spolnih odnosih ter komplikacije pri naslednjem porodu. Poseg močno poseže v kvaliteto življenja žensk po porodu.

Najpogostejši simptomi so: občutek nelagodja, boleči spolni odnosi (disparevnija), neprijetna občutljivost predela brazgotine, krvavitve, bolečine pri sedenju in vlek brazgotine.

Do 20% prvorodnic ima težave z disparevnijo prvih 6 mesecev po porodu, 8 % jih poroča o bolečinah tudi eno leto po porodu.

Zdravljenje

Pristop k zdravljenju je lahko konservativen:

- z masažo predela brazgotine
- uporaba lokalnih nanosov krem z vitaminom E, Estrogenom, vazelinom,
- uporaba kokosovega, mandljevega olja,
- nanos srebrovega nitrata s pomočjo paličic,
- različni lubrikanti,
- topikalni anestetik,
- dilatatorji;

ali kirurški z ekscizijo brazgotine (npr. Fentonova metoda).

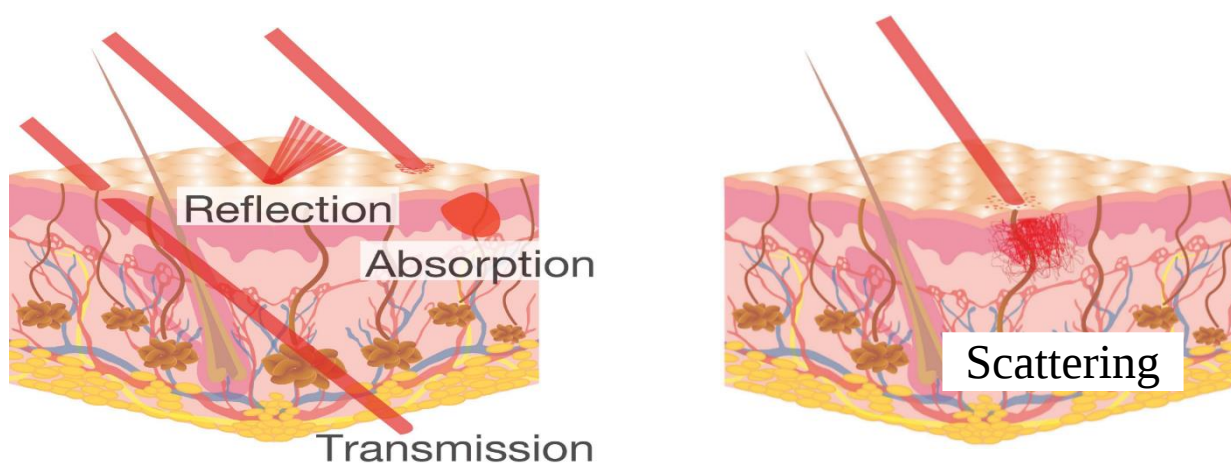
Manj invazivna, novejša možnost je oskrba epiziotomijske brazgotine z laserjem.

Laserska terapija



Laser je kot izbor terapije za obravnavo brazgotin že dolgo razširjen v estetiki, uporablja se za korekcijo brazgotin na različnih predelih telesa. Primeren je za zmanjšanje vidnosti brazgotine in izboljšanje njene funkcionalnosti.

Odločitev o načinu obravnave brazgotine je odvisna od laserske naprave same in valovne dolžine, ki jo imamo na voljo. Širše se uporablja valovno dolžino 2940nm- Erbij in 1064nm -Neodim. Učinek laserja določajo parametri laserskega žarka in površina na kateri želimo delovati. Prav tako učinek določa tudi vzorec žarka in hitrost s katero se pomikamo po tkivu. Tkivo lahko laserski žarek absorbira, odbija, prenaša ali razprši (Scattering).



Željen učinek je dosežen le pri absorpciji in sicer kot fotokemična, fototermična in fotomehanična interakcija med žarkom in tkivom.

Z laserjem lahko:

- režemo z veliko natančnostjo, kot s kirurškim skalpelom
- odstranjujemo tkivo s hladno ali toplo ablacijo (površinsko odstranjevanje tkiva brez ali s točno določeno stopnjo segrevanja okolnega tkiva)
- povzročimo koagulacijo ali s posebnim termalnim učinkom sprožimo remodelacijo kolagena v različnih globinah (zategovanje in pomlajevanje tarčnega tkiva)
- s posebno modaliteto Neodima lahko na tkivo delujemo po principu fotobiomodulacije (izboljšamo prekrvavitev, zmanjšamo vnetje in bolečino)

S kombinacijo različnih valovnih dolžin in parametrov hkrati lahko rešujemo več težav. Naredimo korekcijo brazgotine z mehčanjem in odstranjevanjem fibroznega tkiva, odstranjevanjem kožnih zarastlin ali trakov, slepih fistul, ki nastanejo po neustreznem celjenju epiziotomijske rane in raztrganinah vagine ter delujemo na sam proces celjenja z zmanjšanjem otekline in bolečine. Sam postopek prilagodimo pacientki in njeni težavi. Laserska terapija je primerna že zgodaj v procesu celjenja po posegu.

Brazgotina

Vsaka brazgotina ima svoj potek zorenja. Sprva se rana celi s pomočjo šivov in prvi teden je bolečina prisotna zaradi rane same. V večini primerov se rana zaceli v 2-4 tednih. Kot zaplet v tem obdobju lahko nastane šivni granulom, ki povzroča kronične bolečine. Kasneje, prvih 6 mesecev po nastanku se brazgotina krči, nastaja fibrozno tkivo, ta proces je odvisen od vsakega posameznika posebej. Nato pa se začne brazgotina raztegovati dokler so prisotne strižne sile, ki jo vlečejo narazen.

Brazgotine v grobem razdelimo v tri večje skupine: atrofične, hipertrofične in normalne. Ocenimo jih lahko po Vancouverski skali za brazgotine.

Scar characteristic	Score
Vascularity	
Normal	0
Pink	1
Red	2
Purple	3
Pigmentation	
Normal	0
Hypopigmentation	1
Hyperpigmentation	2
Pliability	
Normal	0
Supple	1
Yielding	2
Firm	3
Ropes	4
Contracture	5
Height (mm)	
Flat	0
<2	1
2~5	2
>5	3
Total score	13

Obravnava je prilagojena za vsako posebej. Pri opredelitvi težav žensk po epiziotomiji številčna ocena po Vancouverski lestvici nima prave korelacije z samimi težavami. Običajno je prisotno več simptomov, ki jih opredelimo z vprašalniki (bolečine pri sedenju, ob pritisku, pri spolnih odnosih, pri defekaciji, nepravilnosti kot so bule ali stanjšani predel na perineju, ali krvavitve pri spolnih odnosih).

Do sedaj je bilo opravljenih več študij, ki so obravnavale konzervativno in kirurško zdravljenje epiziotomijske brazgotine, v obeh primerih signifikantnega in dolgotrajnega izboljšanja ni bilo.

Pri obravnavi brazgotine z laserjem bom izpostavila dve raziskavi, kjer so ocenjevali učinek laserske terapije na epiziotomijsko brazgotino:

- objektivno z ultrazvočno elastografijo (Cemal Tamer Erel, MD, Istanbul, Turkey); SLIKA1
- subjektivno raziskavo s pomočjo vprašalnikov (Aleksandra Novak Mikic, Novi Sad, Serbia: Female sexual Function index (FSFI), femal sexual distress (FSD) in visual analog scale (VAS); SLIKA2

SLIKA 1

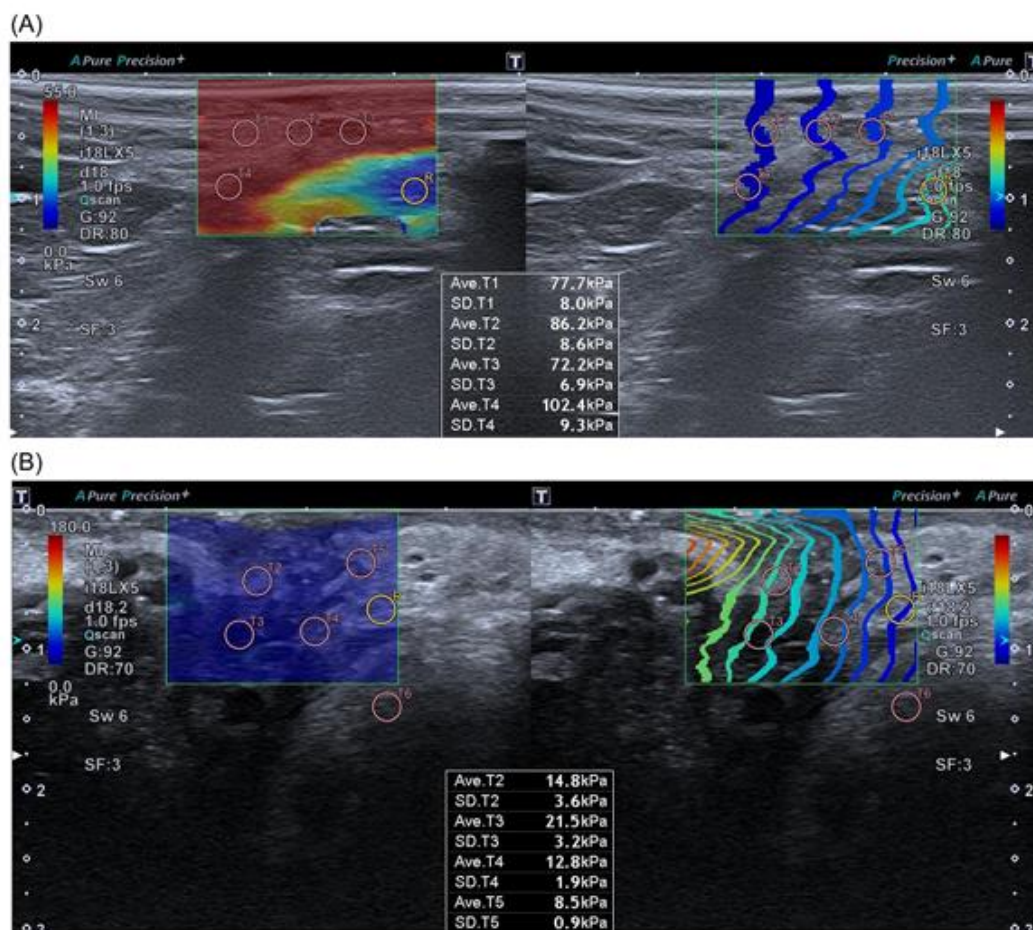


FIGURE 2 (A) Prelaser ultrasonographic elastography measurements of Case 1. (B) Postlaser ultrasonographic elastography measurements of Case 1.

SLIKA2

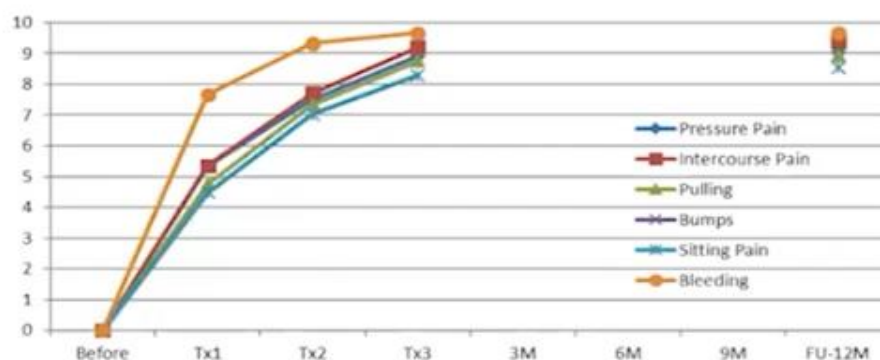
Patients complaints:

Symptom	n (110)	%
Pain on pressure	87	79.1%
intercourse pain	76	69.1%
pulling	40	36.4%
bumps	38	34.5%
sitting pain	16	14.5%
bleeding during intercourse	3	2.7%

No. of Symptoms	n (110)	%
1	14	12.7%
2	54	49.1%
3	33	30.0%
4	7	6.4%
5	2	1.8%

96 (87.3%) patients suffer from more than 1 symptom

Symptoms Improvement



All of the symptoms similarly improved and maintained the result at 12 months FU

Pri obeh raziskavah je bilo zaznano opazno izboljšanje po terapiji in tudi kasneje po 1. letu od zadnjega posega.

Zaključek

Metoda laserske oskrbe epiziotomijske brazgotine je ambulantni poseg, prijazen do obravnavanih pacientk, saj se v večini lahko opravi brez anestezije. Nelagodje in blage bolečine ob posegu so kratkotrajne in ne zahtevajo dodatne farmakološke podpore, uporabimo le dodatno hlajenje predela ob samem posegu. Opazno zadovoljstvo je prisotno že po prvem posegu, nato po predvidoma treh ponovitvah simptomi skoraj v celoti izzvenijo. Zadovoljiv učinek terapije je po sedanjih podatkih dolgotrajen.

Literatura

1. Literature research report - A&D 4.1.1.2, Fotona Library.
2. Ultrasonographic elastography, a new era showing the improvement of episiotomy scar treated with Er:YAG laser, case-series, Cemal Tamer Erel in sodelavci.
3. Erbium laser treatment for relief of long-term symptoms related to episiotomy scars - 1-year follow-up, Aleksandra Novak Mikic in sodelavci.
4. Repair of perineal lacerations associated with childbirth, Marc R. Toglia, Uptodate.
5. Postpartum perineal care and management of complications, Lori R. Berkowitz, Caroline E. Foust-Wright, Uptodate.

VLOGA MEDICINSKE SESTRE PRI PODAJANJU DIAGNOZE RAK JAJČNIKOV

Tina Berčan

Izvleček

Vloga medicinske sestre pri podajanju diagnoze raka jajčnikov je ključna za zagotavljanje celostne oskrbe bolnic. Medicinske sestre so odgovorne za jasno komunikacijo o diagnozi, pojasnjevanje možnosti zdravljenja in zagotavljanje čustvene podpore. Z empatijo in strokovnostjo pomagajo bolnicam razumeti kompleksno naravo bolezni, obvladovati strahove in zmanjševati tesnobo. Poleg tega delujejo kot povezovalni člen med bolnicami, družinskimi člani in zdravstvenim timom, pri čemer usklajujejo obravnavo ter zagovarjajo potrebe in želje bolnic.

Njihova vloga vključuje tudi izobraževanje o bolezni, vplivu zdravljenja in življenjskih prilagoditvah, kar omogoča bolnicam boljše soočanje z diagnozo. Kljub pomembnosti dela pa medicinske sestre pogosto soočajo s časovnimi omejitvami in čustvenimi obremenitvami. Poudarek na dodatnem izobraževanju, psihološki podpori in razbremenitvi administrativnih nalog bi lahko izboljšal kakovost njihove oskrbe ter pozitivno vplival na izkušnje bolnic z rakom jajčnikov.

Ključne besede: rak jajčnikov, drignoza, medicinska sestra, medicinski tim, podpora

Uvod

Diagnoza raka jajčnikov je pogosto trenutek globoke negotovosti in čustvene stiske za bolnico, saj bolezen nosi s seboj tako telesne kot psihološke izzive. Medicinska sestra pri tem igra nenadomestljivo vlogo, saj njen odnos, znanje in sposobnost empatije odločilno vplivajo na bolnično izkušnjo sprejemanja diagnoze in nadaljnjega zdravljenja. To področje zahteva razumevanje medicinskih, čustvenih in socialnih dimenzij, ki jih mora medicinska sestra obravnavati celostno.

Rak jajčnikov je ena izmed bolj agresivnih oblik raka ženskih reproduktivnih organov, saj je pogosto diagnosticiran v poznejših stadijih zaradi nespecifičnih simptomov in pomanjkanja učinkovitega presejalnega testa. Ko je diagnoza postavljena, bolnica pogosto doživi šok, zanikanje, jezo ali tesnobo. V teh trenutkih postane medicinska sestra ključna oseba, ki omogoča, da se bolnica počuti slišana, razumljena in podprta. Njena naloga presega zgolj tehnične vidike zdravstvene oskrbe in se osredotoča na vzpostavljanje zaupanja, zagotavljanje jasnih informacij in čustveno podporo, ki je prilagojena posamezni bolnici.

Celosten pristop k podajanju diagnoze

Medicinska sestra je pogosto tista, ki posreduje informacije o zdravstvenem stanju bolnice in ji pomaga razumeti diagnozo raka jajčnikov. Ta vloga zahteva celovit pristop, ki vključuje jasno komunikacijo medicinskih dejstev, pojasnjevanje možnosti zdravljenja in zagotavljanje, da bolnica razume svoje stanje. Pri tem mora medicinska sestra uporabljati jezik, ki je razumljiv, a hkrati dovolj natančen, da bolnici omogoči občutek nadzora nad situacijo.

Posebna pozornost je namenjena pojasnjevanju kompleksne narave bolezni. Rak jajčnikov se pogosto diagnosticira v stadiju III ali IV, kar pomeni, da je bolezen že razširjena izven jajčnikov. Medicinska sestra mora bolnici pomagati razumeti naravo bolezni, prognozo in pomen pravočasnega začetka zdravljenja, pri čemer je ključno, da ohrani ravnotežje med resnico in upanjem. Hkrati mora biti pripravljena odgovoriti na vprašanja, ki se nanašajo na možne zaplete, stranske učinke zdravljenja in vpliv bolezni na vsakodnevno življenje.

Medicinske sestre pogosto delujejo tudi kot tolmači zapletene medicinske terminologije, kar je ključnega pomena za zmanjšanje tesnobe bolnic. Če bolnica ne razume diagnoze ali možnosti zdravljenja, se lahko njena negotovost še poveča. Tu medicinska sestra nastopi kot povezovalni člen, ki bolnici pomaga razviti občutek razumevanja in nadzora nad lastno situacijo.

Čustvena podpora bolnicam

Podajanje diagnoze raka jajčnikov ne vključuje zgolj podajanja dejstev, temveč tudi obravnavo čustvene stiske, ki spremlja to težko novico. Medicinska sestra ima pomembno vlogo pri zagotavljanju čustvene podpore bolnicam, saj mora prepoznati in ustrezno nasloviti njihova čustva. Diagnoza raka pogosto sproži paleto čustev, od strahu, jeze, žalosti do občutkov nemoči. Medicinska sestra mora biti sposobna ustvariti varen prostor, kjer lahko bolnica izrazi svoje občutke brez strahu pred obsojanjem ali nerazumevanjem.

Raziskave kažejo, da je čustvena podpora ena ključnih komponent celostne oskrbe bolnikov z rakom. Medicinska sestra je pogosto prva oseba, ki prepozna znake depresije, anksioznosti ali posttravmatskega stresa, kar ji omogoča, da pravočasno vključi dodatno psihološko podporo ali usmeri bolnico k specialistom. S svojim empatijskim pristopom in poslušanjem pomaga bolnici ublažiti občutek osamljenosti, ki je pogosto povezan z diagnozo raka.

Poleg neposredne čustvene podpore ima medicinska sestra pomembno vlogo pri vključevanju družinskih članov v proces zdravljenja. Diagnoza raka pogosto vpliva tudi na bližnje bolnice, ki potrebujejo informacije in podporo, da lahko bolje razumejo situacijo in učinkovito sodelujejo pri nudenju pomoči. Medicinska sestra lahko družinskim članom pomaga razumeti, kako biti čustvena in praktična opora bolnici, ne da bi dodatno obremenjevali njeno že tako zahtevno situacijo.

Koordinacija v zdravstvenem timu

Medicinska sestra igra osrednjo vlogo tudi pri koordinaciji med različnimi člani zdravstvenega tima. Pri bolnicah z rakom jajčnikov je zdravljenje običajno multidisciplinarno in vključuje onkologe, kirurge, radiologe, psihologe in druge strokovnjake. Medicinska sestra je pogosto tista, ki skrbi, da so vse informacije ustrezno posredovane med različnimi člani tima, in da bolnica razume potek zdravljenja.

Poleg tega medicinska sestra pogosto deluje kot zagovornica bolnice, kar pomeni, da poskrbi, da so njene želje, pomisleki in vprašanja upoštevani pri načrtovanju zdravljenja. V tej vlogi mora medicinska sestra razviti zaupanje z bolnico, da lahko učinkovito predstavi njene interese zdravstvenemu timu.

Koordinacijska vloga medicinske sestre vključuje tudi skrb za ustrezno vodenje administrativnih postopkov, kar bolnici omogoča bolj nemoteno izkušnjo zdravljenja. V situacijah, ko bolnice naletijo na težave pri dostopu do terapij ali soočanju z administrativnimi ovirami, medicinska sestra poskrbi za reševanje teh težav, kar bistveno zmanjša stres bolnic.

Izobraževanje in osveščanje bolnic

Eden od pomembnih vidikov dela medicinske sestre je tudi izobraževanje bolnic. Bolnice, ki se soočajo z diagnozo raka jajčnikov, pogosto nimajo dovolj informacij o bolezni, možnostih zdravljenja in vplivu bolezni na vsakodnevno življenje. Medicinska sestra mora zagotoviti, da bolnice prejmejo zanesljive in razumljive informacije, ki jim omogočajo, da se lažje spopadajo z diagnozo in sprejemajo informirane odločitve.

Izobraževalna vloga medicinske sestre vključuje tudi pojasnjevanje pomena zdravega življenjskega sloga, ustrezne prehrane in telesne aktivnosti, ki lahko prispevajo k boljšemu izidu zdravljenja. Prav tako mora medicinska sestra bolnicam nuditi podporo pri soočanju s stranskimi učinki zdravljenja, kot so slabost, utrujenost, izpadanje las ali težave s spanjem. Pri tem ima pomembno vlogo tudi usmerjanje bolnic k dodatnim virom pomoči, kot so podporne skupine, društva bolnikov ali spletne platforme.

Izzivi pri delu medicinskih sester

Čeprav je vloga medicinskih sester pri podajanju diagnoze raka jajčnikov izjemno pomembna, se te pri svojem delu soočajo z različnimi izzivi. Eden največjih izzivov je pomanjkanje časa. Zaradi velikega števila pacientov in administrativnih nalog pogosto nimajo dovolj časa za poglobljene pogovore z bolnicami, kar lahko vpliva na kakovost komunikacije in čustvene podpore.

Drugi pomemben izziv je čustvena obremenitev. Medicinske sestre, ki delajo z onkološkimi bolniki, so pogosto izpostavljene stresu in izgorevanju, saj se vsakodnevno soočajo z zahtevnimi čustvenimi situacijami. Da bi lahko učinkovito opravljale svojo vlogo, je nujno, da imajo dostop do ustrezne psihološke podpore in izobraževanj o obvladovanju stresa.

Prav tako je pomembno, da imajo medicinske sestre ustrezno izobraževanje na področju komunikacijskih veščin. Podajanje diagnoze raka zahteva posebno občutljivost in znanje, kako ustrezno komunicirati z bolnicami, da se zmanjša njihov strah in negotovost. Vlaganje v dodatna usposabljanja bi lahko bistveno izboljšalo kakovost oskrbe bolnic.

Zaključek

Vloga medicinske sestre pri podajanju diagnoze raka jajčnikov je izjemno kompleksna in zahteva celosten pristop, ki združuje strokovno znanje, komunikacijske veščine in empatijo. Medicinske sestre so ključne za zagotavljanje, da bolnice prejmejo ne le kakovostno zdravstveno oskrbo, temveč tudi čustveno in psihološko podporo, ki jim pomaga pri soočanju z boleznijo. Njihova vloga presega zgolj tehnične vidike oskrbe in zajema tudi koordinacijo zdravstvenega tima, izobraževanje bolnic ter prepoznavanje njihovih čustvenih potreb.

Za nadaljnje izboljšanje kakovosti njihovega dela pa je pomembno, da se medicinskim sestram zagotovi ustrezno podporno okolje, ki vključuje dovolj časa za delo z bolnicami, dostop do dodatnih izobraževanj in psihološko pomoč. Le tako bodo lahko v celoti izpolnile svoje poslanstvo in prispevale k boljši izkušnji bolnic, ki se soočajo z diagnozo raka jajčnikov.

Literatura

1. Clarke, L.; Bailey, C. Managing Women with Ovarian Cancer: The Role of the Nurse. *Nurs. Stand.* **2010**, *25*, 41–49, doi:10.7748/ns2010.10.25.5.41.c8023.
2. Bohnenkamp, S.; LeBaron, V.; Yoder, L.H. The Medical-Surgical Nurse's Guide to Ovarian Cancer: Part I. *Medsurg Nurs. Off. J. Acad. Med.-Surg. Nurses* **2007**, *16*, 259–266; quiz 267.
3. Mannix, J.; Jackson, D.; Raftos, M. Ovarian Cancer: An Update for Nursing Practice. *Int. J. Nurs. Pract.* **1999**, *5*, 47–50, doi:10.1046/j.1440-172x.1999.00146.x.
4. Zhang, Q.; Li, F.; Zhang, H.; Yu, X.; Cong, Y. Effects of Nurse-Led Home-Based Exercise & Cognitive Behavioral Therapy on Reducing Cancer-Related Fatigue in Patients with Ovarian Cancer during and after Chemotherapy: A Randomized Controlled Trial. *Int. J. Nurs. Stud.* **2018**, *78*, 52–60, doi:10.1016/j.ijnurstu.2017.08.010.
5. Zimny, M.E. Ovarian Cancer: A Nursing Overview. *Oncol. Williston Park N* **1991**, *5*, 147–153; discussion 154.
6. Kennedy, F.; Shearsmith, L.; Holmes, M.; Velikova, G. 'It Made Me Feel Part of the Team, Having My Homework to Do' — Women and Specialist Nurse Experiences of Remote Follow-up after Ovarian Cancer Treatment: A Qualitative Interview Study. *Support. Care Cancer* **2023**, *31*, 2, doi:10.1007/s00520-022-07470-z.
7. Cook, O.; McIntyre, M.; Recoche, K.; Lee, S. Experiences of Gynecological Cancer Patients Receiving Care from Specialist Nurses: A Qualitative Systematic Review. *JBIS Database Syst. Rev. Implement. Rep.* **2017**, *15*, 2087–2112, doi:10.11124/JBISRIR-2016-003126.
8. Munday, J.; Kynoch, K.; Hines, S. Nurses' Experiences of Advocacy in the Perioperative Department: A Systematic Review. *JBIS Database Syst. Rev. Implement. Rep.* **2015**, *13*, 146–189, doi:10.11124/jbisrir-2015-2141.

KONJUGATI PROTITELES IN ZDRAVIL (ADC) PRI ZDRAVLJENJU GINEKOLOŠKIH RAKOV

Breda Škrbinc

Povzetek

Konjugati protiteles in zdravil sodijo med inovativna zdravila, ki kombinirajo tarčno delovanje proti specifičnim tarčnim antigenom usmerjenih monoklonskih protiteles in učinkovitost potentnih citostatikov, ki jih v okviru zdravljenja s standardno KT zaradi toksičnosti ne moremo uporabljati. Na podlagi obetavnih rezultatov prvih kliničnih raziskav so pri bolnicah z napredovlimi oblikami raka jajčnika/jajcevoda, endometrija in materničnega vratu, pri katerih so možnosti standardnega sistemskega zdravljenja izčrpane, sedaj že na voljo tudi prvi ADC, nekatere od njih (mirvetuximab soravtansine, trastuzumab deruxtecan) v klinično prakso uvajamo tudi že v Sloveniji. Glede na intenziven razvoj področja ADC, kjer se teži k tehnološki popolnosti zdravil s ciljem čim boljše učinkovitosti ob minimalno izraženih neželenih učinkih zdravljenja, po drugi strani pa preizkušamo možnosti kombiniranega zdravljenja tudi z drugimi razpoložljivimi vrstami sistemskega zdravljenja raka, kaže, da je bodočnost sistemskega zdravljenja solidnih rakov predvsem zaradi neusahljivih inovativnih tehnoloških možnosti prav v ADC.

Ključne besede: konjugati protiteles in zdravil (ADC), tisotumab vedotin, mirvetuximab soravtansine, trastuzumab deruxtecan

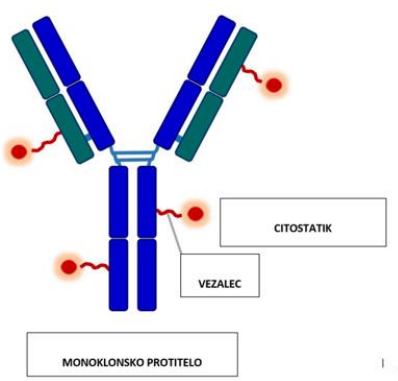
Uvod

Kemoterapija predstavlja ključen element v zdravljenju solidnih rakov, vendar smo s citostatskim zdravljenjem v standardnih odmerkih pri zdravljenju napredovalih solidnih rakov dosegli plato učinkovitosti. Napredovala, razsejana maligna bolezen s standardnimi metodami citostatskega zdravljenja še vedno ni ozdravljiva. Citostatskih shem praktično ne moremo več intenzivirati, ker zaradi neobvladljivih neželenih učinkov zdravljenja, kljub odličnim možnostim podpornih ukrepov, to ni mogoče. Potencialno rešitev na tem področju predstavljajo konjugati protitelo-zdravilo(ADC).

Konjugati protiteles in zdravil (ADC) – struktura in mehanizem delovanja

ADC so konjugati humanih ali povsem humaniziranih monoklonskih protiteles (razred IgG1), ki so tarčno usmerjeni proti specifičnim celičnim antigenom in pa molekul različnih zelo potentnih citostatikov, ki so s specifičnimi vezalci (angl. linkers) prilepljeni na nosilno monoklonsko protitelo. ADC tako citostatik pritovali specifično do tumorskih celic, ki izražajo ustrezen antigen, zdrava tkiva pa naj bi tako vezan citostatik zaobilšel. Gre torej za kombinacijo učinkovitega citotoksičnega delovanja citostatikov s tarčnim delovanjem monoklonskih protiteles (MoAb). Vezalci, ki vežejo citostatik na MoAb, so lahko cepljivi (angl. cleavable) ali necepljivi (angl. noncleavable). Cepljivi vezalci so občutljivi na razmere v mikrookolju (npr. pH, vsebnost glutationa, lizosomalni encimi, itd), kar načeloma povečuje učinkovitost ADC, hkrati pa predstavlja večje tveganje za neželene učinke zdravljenja. ADC s cepljivimi vezalci svoje citotoksično breme sprostijo v tumorske celice neposredno po vstopu celotnega ADC kompleksa v celico, kar se zgodi s pomočjo endocitoze, lahko pa šele po encimski razgradnji v lizosomih.

Del prostega citostatika zaradi hidrofobnosti prehaja preko celične membrane v okolje in deluje uničevalno tudi v okolnem tumorskem tkivu. Uničevalen učinek v okolnem tkivu lahko povzročijo molekule citostatika vezane v ADC s cepljivim vezalcem tudi zaradi sproščanja v tumorsko tkivo še preden ADC vstopi v celice. Ta dva mehanizma povzročata ti bystander effect – uničevalno delovanje na okolno tumorsko tkivo, kar je predvsem pomembno zaradi heterogene izraženosti površinskih tarčnih antigenov na tumorskih celicah, ki so na nekaterih celicah šibko izraženi ali pa sploh ne. Na ta način citostatik učinkovito deluje na tumorsko tkivo v celoti, ne le na celice z visoko izraženimi tarčnimi antigeni. Glavna slabost ADC s cepljivimi vezalci je tveganje za neželene učinke zdravljenja, ker se labilno vezan citostatik lahko sprošča v okolje tudi že v samem krvožilju ali v drugih, netumorskih tkivih. Nasprotno pa je tveganje za takšne “off target” neželene učinke pri necepljivih vezalcih precej manjše. Citostatik se v tumorsko celico sprosti šele po proteolitični razgradnji ADC kompleksa v lizosomih. Ker je citostatik še vezan na posamične aminokisline, tudi ni hidrofoben in praviloma ne prehaja preko celične membrane v okolje, zato tudi nima “bystander effect” delovanja, kar je manjko te vrste ADC.



Slika 1 – struktura ADC

Povzeto po: https://www.researchgate.net/figure/Structure-of-an-antibody-drug-conjugate_figure1_352044318

ADC v zdravljenju karcinoma materničnega vratu

Standardno zdravljenje recidivnega in metastatskega karcinoma materničnega vratu je pri bolnicah s pozitivnim statusom PD-1/L1 kemo-imunoterapija, ki vsebuje KT s pripravki na osnovi platine in zaviralec imunskih nadzotnih točk (ZINT) pembrolizumab, pri bolnicah z negativnim PD-1/L1 statusom pa kombinacija KT in VEGF zaviralca (endotelni žilni rastni dejavnik) bevacizumaba. Ob ponovnem napredovanju bolezni smo doslej imeli na voljo le možnost poskusa zdravljenja z monokemoterapijo s citostatiki iz skupine taksanov, zaviralcev topoizomerase I, vinka alkaloidov ter antimetabolitov. Uspehi takšnega zdravljenja so zelo borni.

Tisotumab vedotin

ADC tisotumab vedotin (TV) je prvi znanilec obetavnejše prihodnosti za bolnice z več ponovitvami razširjenega karcinoma materničnega vratu. Gre za konjugat IgG1 MoAb, ki je tarčno usmerjen na tkivni faktor na površini tumorskih celic (sopomenke TF 011 ali tudi tromboplastin), s cepljivim vezalcem pa je povezan s citostatikom monometilauristatinom-E iz skupine mikrotubulnih motilcev. Tkivni faktor je pri bolnicah z rakom materničnega vratu prosoten v 95%, zato pred uvedbo zdravljenja s TV določanje TV v tumorskem tkivu ni potrebno. Ključna klinična raziskava, ki je že v septembru l. 2021 s strain FDA (ameriška agencija za hrano in zdravila) privedla do odobritve TV za zdravlje bolnic z recidivnim rakom materničnega vratu v 2. redu ali v nadaljnjih redih sistemskega zdravljenja, je bila klinična raziskava 2. faze – innova TV 204. Izsledki raziskave so pokazali, da se na zdravljenje s TV objektivno (popolna in delna remisija bolezni) odzove 24% bolnic, pri nadaljnjih 49% bolnic pa bolezen več mesecev ne

napreduje. Srednje trajanje odziva na zdravljenje v raziskavi je bilo 8.3 meseca, srednji čas do potrjenega objektivnega odziva na zdravljenje pa je znašal 1.4 meseca.

Neželeni učinki zdravljenja, ugotovljeni v raziskavi innova TV 204, so bili obvladljivi. Pretežno je šlo za nižje stopnje neželenih učinkov – gradusa 1 in 2, ki praviloma ne zahtevajo intenzivnejših interventnih ukrepov. V ospredju so bili gastrointestinalni (slabši apetit, slabost, pospešena prebava) in hematološki neželeni učinki (anemija, nevtropenija), pri skoraj 25% bolnic je prišlo tudi do alopecije. Neželeni učinki posebnega pomena pa so bili oftalmološki (konjunktivitis, keratitis, suhe veznice), periferna senzori-motorična nevropatija ter krvavitve (hematurija, epistaksa, ginekološke krvavitve). Klinična praksa je kasneje kot najbolj pereče neželene učinke zdravljenja izpostavila oftalmološke neželene učinke, kar je privedlo do oblikovanja posebnega protokola profilaktičnih ukrepov, ki tekom zdravljenja vključuje tudi redne specialistične oftalmološke preglede.

Raziskavi 2. faze innova TV 204 je sledila še potrditvena raziskava 3. faze innova TV 301, kjer so primerjali učinkovitost in varnost TV z monokemoterapijo po izboru lečече onkologa (irinotekan, vinorelbin, topotekan, pemetrekset, gemcitabin). Ključni končni cilj raziskave je bilo srednje celokupno preživetje (OS), sekundarni cilji pa so bili srednji čas do ponovnega progressa bolezni (PFS), celokupen odziv na zdravljenje (ORR) in toksični profil zdravljenja. Izkazalo se je, da je bilo preživetje bolnic zdravljenih s TV dva meseca daljše od bolnic zdravljenih s standardno KT, šlo je za statistično značilno razliko. ORR na zdravljenje s TV je bil 17.8% (KT 5.2%), pri dobrih 46% bolnic pa je bilo doseženo večmesečno mirovanje bolezni (stagnacija (S)). Profil neželenih učinkov zdravljenja se ni razlikoval od ugotovitev v raziskavi innova TV 204, v ospredju so bile blage gastrointestinalne težave in zmerna mielosupresija, kot neželeni učinki posebnega pomena so se zopet pokazali oftalmološki neželeni učinki, senzomotorična nevropatija in krvavitve.

ADC v zdravljenju karcinoma jajčnika/jajcevoda

Standardno zdravljenje recidivantnega karcinoma jajčnika/jajcevoda je kombinirana KT na osnovi pripravkov platine, vendar recidivantna bolezen slej ko prej postane odporna na pripravke platine. V takšnih primerih zdravljenje lahko poskusimo nadaljevati, popobno kot pri raku materničnega vratu, z različnimi citostatiki v monoterapiji, vendar so tudi pri napredovalnem raku jajčnika/jajcevoda uspehi zdravljenja z monokemoterapijo skromni. Na zdravljenje se odzove le nekaj odstotkov bolnic, trajanje odziva na zdravljenje je največ 2 – 3 mesece.

Mirvetuximab soravtansine

Mirvetuximab soravtansine (MIRV) je prvi ADC, ki je bil odobren za zdravljenje na pripravke platine rezistentnih bolnic z recidivnim karcinomom jajčnika/jajcevoda. MIRV je konjugat IgG1 MoAb, ki je usmerjeno proti alfa-folatnemu receptorju na površini tumorskih celic (FR α), in zelo potentnega citostatika iz skupine majtanzinskih tubulnih motilcev DM4, povezuje ju disulfidni cepljivi vezalec. FR α je prekomerno izražen pri več kot 80% karcinomov jajčnika/jajcevoda. Začetne klinične raziskave so pokazale, da je za ustrezen odziv na zdravljenje z MIRV potrebna zelo visoka izraženost FR α v tumorskem tkivu, zato je bil za nabor bolnic, primernih za zdravljenje z MIRV, razvit tudi specifičen protokol za vrednotenje imunohistokemično (IHK) določene izraženosti FR α v tumorskem tkivu.

Ključna raziskava, ki je v novembru l. 2022 s strain FDA privedla do odobritve MIRV za zdravljenje bolnic z recidivnim, na pripravke platine rezistentnim rakom jajčnika/jajcevoda, je bila raziskava 2. faze SORAYA. Raziskava je pokazala, da se na zdravljenje z MIRV odzove (ORR) preko 32% bolnic (4.8% popolnih remisij (CR)), pri dodatnih preko 45% bolnic pa bolezen več mesecev miruje (S). Srednji čas do objektivno potrjenega odziva na zdravljenje je znašal

okrog 1.5 meseca, srednji čas trajanja odziva na zdravljenje pa je bil 6.9 mesecev. Ob tudi relativno ugodnem profilu neželenih učinkov zdravljenja (ponovno pomembna profilaksa oftalmoloških neželenih učinkov), je raziskava SORAYA izkazala zadovoljivo klinično dobrobit, ki je regulatorjem FDA zadoščala za neposredno odobritev zdravljenja, septembra letos pa je zdravilo MIRV zeleno luč prižgala tudi evropska agencija za zdravila EMA. Podlaga za to odobritev so bili izsledki klinične raziskave 3. faze MIRASOL, ki je potrdila ugoden varnostni profil MIRV, predvsem pa je potrdila boljši odziv bolnic na zdravljenje z MIRV v primerjavi z zdravljenjem z enim od standardnih citostatikov (ORR 35.8%, CR 5.3%, S 37.9% vs ORR 11.4%, CR 0%, S 40.3%)

Tumor-agnostično zdravljenje ginekoloških rakov z ADC Trastuzumab deruxtecan

ADC Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) je konjugat humaniziranega MoAb, ki je usmerjeno proti receptorju za humani epidermalni rastni dejavnik 2 (HER2), in je preko cepljivega tetrapeptidnega vezalca povezan z več molekulami potentnega citostatika iz skupine zaviralcev topoizomerase I. T-DXd že vrsto let sodi v arzenal učinkovitih zdravil za obvladovanje napredovalega raka dojke, glede na izraženost HER2 receptorja na številnih tkivih pa predstavlja tudi potencialno terapevtsko možnost za tarčno zdravljenje različnih vrst raka, torej za tumor-agnostično zdravljenje, ki je vezano na specifične tumorske tarčne antigene ne glede na tkivni izvor tumorja. T-DXd so preizkušali v klinični raziskavi 2. faze Destiny PanTumor02. Šlo je za raziskavo tipa košare (basket trial), vključevala je bolnike z različnimi HER2 pozitivnimi raki, med njimi tudi velik delež bolnic z rakom materničnega telesa, rakom jajčnika/jajcevoda in rakom endometrija. Izkazalo se je, da je T-DXd pri vseh ginekoloških rakih zelo učinkovito zdravilo, zlasti pri tistih z visoko izraženostjo HER2 (stopnja izraženosti glede na IHK barvanje 2+/3+). ORR so bili sledeči: rak endometrija – (HER2 izraženost 3+) 84.6%, (HER2 izraženost 2+) 47.1%, rak materničnega vratu (HER2 izraženost 3+) 75%, (HER2 izraženost 2+) 40%, rak jajčnika/jajcevoda (HER2 izraženost 3+) 63.6%, (HER 2 izraženost 2+) 36.8%. Trajanje odziva na zdravljenje ter čas do ponovnega napredovanja bolezni (PFS) sta bila pri vseh ginekoloških rakih odvisna od izraženosti HER2, dokončne rezultate teh analiz še čakamo, so bili pa že vmesni rezultati dovolj prepričljivi, da je FDA v aprilu 2024 odobrila zdravljenje s T-DXd za vse bolnike s solidnimi raki, ki imajo IHK določeno HER2 izraženost stopnje 3+. Glede tudi na relativno ugoden profil neželenih učinkov zdravljenja, gre za novo, obetavno zdravilo za zdravljenje recidivnih in napredovalih ginekoloških rakov, pri katerih smo izčrpali standardne postopke zdravljenja.

Zaključek

ADC predstavljajo s specifičnim mehanizmom delovanja, ki je kombinacija potentnega citostatskega in ob enem tarčnega delovanja, sistemsko zdravljenje nove generacije, ki presega omejeno in nezadostno učinkovitost zdravljenja s KT v standardnih odmerkih. Klinične raziskave pri bolnikih z napredovalimi solidnimi raki, ki so bili predhodno zdravljeni z več redi KT, s klasičnimi tarčnimi zdravili in tudi z imunomodulatornimi metodami, kažejo na izjemno učinkovitost ADC. Aktualne klinične raziskave proučujejo možnosti uporabe ADC v zgodnejših linijah zdravljenja, v kombinacijah s standardno KT, z drugimi tarčnimi zdravili in z imunoterapijo. Po drugi strani pa napredne tehnologije omogočajo odkrivanje novih, bolj selektivnih antigenskih tarč, bolj optimalnih vezalcev za tudi vse večje citostatsko breme, raziskuje se možnosti polivalentne vezave posamičnega ADC na več antigenskih tarč in prenašanje kombinacije več citostatikov na enem ADC konjugatu. Prihodnost sistema zdravljenja raka pripada ADC.

Literatura:

1. Jaime-Casas S, Barragan-Carrillo R, Tripathi A. Antibody-drug conjugates in solid tumors: a new frontier; Curr Opin Oncol 2024, 36:421–429
2. Dumontet C, Reichert JM, Senter PD, Lambert JM, Beck A Antibody-drug conjugates come of age; Nature Reviews Drug Discovery 2023, 22: 641-661
3. Coleman RL, Lorusso D, Gennigens C, et al. Efficacy and safety of tisotumab vedotin in previously treated recurrent or metastatic cervical cancer (innovaTV 204/GOG-3023/ENGOT-cx6): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study. Lancet Oncol. 2021;22(5):609–19
4. Vergote IB, Gonzalez Martin A, Fujiwara K, Kalbacher E et al; innovaTV 301/ENGOT-cx12/GOG-3057: A global, randomized, open-label, phase III study of tisotumab vedotin vs investigator's choice of chemotherapy in 2L or 3L recurrent or metastatic cervical cancer; <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.10.029>
5. Matulonis UA, Lorusso D, Oaknin A, et al. Efficacy and Safety of Mirvetuximab Soravtansine in Patients With Platinum-Resistant Ovarian Cancer With High Folate Receptor Alpha Expression: Results From the SORAYA Study. J Clin Oncol 2023;41:2436-2445
6. Moore KN, Angelergues A, Konecny GE, García Y et al; Mirvetuximab Soravtansine in FR α -Positive, Platinum-Resistant Ovarian Cancer. N Engl J Med 2023;389:2162-74
7. Meric-Bernstam F, Makker V, Oaknin A, Oh DY. Et al. Efficacy and Safety of Trastuzumab Deruxtecan in Patients With HER2-Expressing Solid Tumors: Primary Results From the DESTINY-PanTumor02 Phase II Trial; J Clin Oncol. 2024 Jan 1;42(1):47-58.

OKVARA HOMOLOGNE REKOMBINACIJE (HRD) – BIOMARKER ZA ZDRAVLJENJE RAKA JAJČNIKOV

Erik Škof

Povzetek

Rak jajčnikov je ginekološki rak z najslabšo prognozo. Že več deset let je 5-letno preživetje le okoli 40%. Do leta 2019 nismo imeli biomarkerja, ki bi usmerjal sistemsko zdravljenje bolezni. Vse bolnice so bile zdravljene enako. Od leta 2019 dalje smo pričeli v primarnem zdravljenju napredovale bolezni uporabljati zaviralce PARP, ki so se izkazali za zelo učinkovite v primeru okvare homologne rekombinacije. Naše izkušnje z zdravljenjem z zaviralci PARP so dobre. Zaenkrat je čas zdravljenja z zaviralci PARP v Sloveniji prekratek, da bi imeli podatek o 5-letnem preživetju. Le upamo lahko, da bo preživetje vsaj približno tako dobro kot v kliničnih raziskavah.

Ključne besede: okvara homologne rekombinacije, HRD, mutacija genov BRCA1/2, zaviralci PARP, olaparib, niraparib

Rak jajčnikov je ginekološki rak z najslabšo prognozo. Kljub agresivnem zdravljenju z operacijo in sistemskim zdravljenjem se bolezen pogosto ponovi. Že več deset let je 5-letno preživetje le okoli 40%. Do leta 2019 nismo imeli biomarkerja, ki bi usmerjal sistemsko zdravljenje bolezni.

Vse bolnice so bile zdravljene enako – v sklopu sistemskega zdravljenja so v primeru napredovale bolezni (stadij III/IV) poleg kemoterapije prejemale vzdrževalno zdravljenje z bevacizumabom. Z uporabo zaviralcev PARP (poli-ADP-riboza-polimeraza) v primarnem zdravljenju bolezni je postala okvara homologne rekombinacije (HRD) biomarker za zdravljenje raka jajčnikov.

Homologna rekombinacija je popravljalni mehanizem DNA, ki je pogosto okvarjen pri raku jajčnikov (pri cca 50% bolnic). V primeru okvare homologne rekombinacije (HRD) govorimo o HRD-pozitivnemu raku jajčnikov. Najpogostejši vzrok za HRD je mutacija v genih *BRCA1/2* (cca 50%), obstajajo pa tudi drugi razlogi (metilacija promotorja *BRCA1/2*, mutacija genov *BRIP*, *RDA51C*, itd.).

Zdravilo olaparib je prvi zaviralec PARP, ki se je izkazal za učinkovitega v primarnem zdravljenju napredovale bolezni, v primeru, da gre za HRD kot posledica mutacije v genih *BRCA1/2* (zarodna ali somatska). Raziskava SOLO-1 je pokazala, da so imele bolnice z napredovalim *BRCA1/2* mutiranim rakom jajčnikov, ki so prejemale vzdrževalno zdravljenje z olaparibom, 5-letno preživetje 73% (7-letno preživetje 67%), kar je izrazito boljše kot kadarkoli prej pri zdravljenju te bolezni. Zdravilo niraparib se je izkazalo za učinkovitega v primarnem zdravljenju v primeru HRD-pozitivnega raka ne glede na prisotnost mutacije v genih *BRCA 1/2*. Glavna slabost raziskav SOLO-1 in PRIMA je v tem, da so v kontrolni roki bolnice prejemale placebo in ne bevacizumab, ki je sicer takrat predstavljal standardno zdravljenje.

V raziskavi PAOLA-1 so bolnice prejemale v vzdrževalnem zdravljenju kombinacijo olapariba in bevacizumaba, kar je bilo primerjano z bevacizumabom v monoterapiji. Raziskava je pokazala izrazito dobrobit kombinacije olapariba in bevacizumaba pri bolnicah s HRD v primerjavi z bevacizumabom v monoterapiji (5-letno preživetje 65% proti 48%), zato je bila kombinacija olapariba in bevacizumaba odobrena za zdravljenje HRD pozitivnega raka jajčnikov.

Z uporabo zaviralcev PARP je postala okvara homologne rekombinacije (HRD) biomarker za zdravljenje raka jajčnikov.

V Sloveniji imamo na voljo zdravilo olaparib od leta 2019 in niraparib od leta 2021. Od leta 2023 uporabljamo tudi kombinacijo olapariba in bevacizumaba.

Na Onkološkem Inštitutu Ljubljana smo leta 2019 pričeli z določanjem mutacije v genih *BRCA1/2* iz tumorja (in krvi) za namen zdravljenja kot del standardnega postopka ob postavitvi diagnoze. Od 2023 določamo tudi status HRD že ob diagnozi.

Naše izkušnje z obema zaviralcema PARP (olaparib, niraparib) pri zdravljenju raka jajčnikov so dobre. Zaenkrat je čas od pričetka uporabe zaviralcev PARP v prvi liniji v Sloveniji prekratek, zato še nimamo podatka o 5-letnem preživetju bolnic, zdravljenih z olaparibom in niraparibom v prvi liniji napredovale bolezni. Le upamo lahko, da bo preživetje vsaj približno tako dobro kot v kliničnih raziskavah SOLO-1, PRIMA in PAOLA-1 .

Literatura:

1. Rak v Sloveniji 2020. Ljubljana. Onkološki inštitut Ljubljana.
2. 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.
3. Monk BJ, Barretina-Ginesta MP, Pothuri B, et al. Niraparib first-line maintenance therapy in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer: final overall survival results from the PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012 trial. *Ann Oncol*. 2024 Nov;35(11):981-992. doi: 10.1016/j.annonc.2024.08.2241.
4. 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 Oncology*, Volume 34, Issue 8, 681 – 692. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.05.005>.

Povzetek

Okvara homologne rekombinacije (HRD) v tumorjih epitelnega raka jajčnikov je pomemben napovedni dejavnik odgovora na zdravljenje s PARP inhibitorji. Določanje HRD je del molekularne diagnostike pri obravnavi bolnic z rakom jajčnikov. HRD je posledica patogenih različic (mutacij) v genih BRCA1/2 in drugih genih homologne rekombinacije (HR), ter hipermetilacije promotorja BRCA1. V celicah, kjer HR ne deluje, DNA popravljajo manj natančnimi mehanizmi, kar privede do kopičenja specifičnih napak na DNA in nastanka genomske nestabilnosti. Genomska nestabilnost celic značilno za HRD lahko merimo s specifičnimi testi, ki zaznavajo genomske strukturne spremembe. V obdobju enega leta smo testiranje HRD izvedli pri 123 bolnicah z epitelnim rakom jajčnikov. HRD je bila dokazana pri več kot tretjini primerov. Od tega je bila pri dveh tretjinah primerov dokazana mutacija v BRCA1/2, pri malo manj kot tretjini metilacija promotorja BRCA1, in v manj kot desetini mutacija v drugih neBRCA HR genih.

Ključne besede: rak jajčnikov, genotipizacija, okvara homologne rekombinacije

Uvod

Okvara homologne rekombinacije v tumorjih epitelnega raka jajčnikov je pomemben napovedni dejavnik odgovora na zdravljenje s PARP inhibitorji. Določanje okvare homologne rekombinacije (angl. homologous recombination deficiency - HRD) v tumorju je zato del molekularne diagnostike pri obravnavi bolnic z rakom jajčnikov in je običajno izvedeno pred uvedbo zdravljenja s PARP inhibitorji.

Pri HRD gre za okvaro popravljalnih mehanizmov DNA. Homologna rekombinacija je vpletena v popravljanje lezij DNA, ki zaustavijo replikacijske vilice. Primer takih lezij so dvoverižni prelomi. Popravljalni mehanizmi HR (homologous recombination repair - HRR) lahko natančno, brez napak, rekonstruirajo sekvenco poškodovane DNA tako, da za vzorec/matrico uporabi sestrsko kromatido. Za uspešno delovanje procesa HRR sta pomembna neokrnjena proteina BRCA1 in BRCA2 ter številni drugi proteini vpleteni v HR.

V celicah, kjer homologna rekombinacija ne deluje, se dvoverižni prelomi popravijo z drugačnimi manj natančnimi mehanizmi, kot je npr. z mehanizmom ne-homolognega združevanja prostih koncev DNA (NHEJ – angl. non-homologous end joining repair). NHEJ poskrbi, da DNA ni več prekinjena, vendar ne more natančno obnoviti sekvence okvarjene DNA. Obsežnejše delovanje NHEJ in drugih nenatančnih popravljalnih mehanizmov privede do kopičenja specifičnih napak na »popravljeni« DNA in lahko celico privede do stanja genomske nestabilnosti. Genomska nestabilnost celic značilno za HRD lahko merimo s specifičnimi testi, ki zaznavajo genomske strukturne spremembe (large scale transitions - LST, loss of heterozygosity – LOH, telomeric allelic disbalance - NtAI) in jih ovrednotijo kot točke genomske nestabilnosti (GIS).

PARP proteini sodelujejo v različnih DNA-popravljalnih mehanizmih. Znano je njihovo delovanje v mehanizmih za popravljanje enoverižnih prelomov in manjših (enonukleotidnih) napak (single-strand break repair - SSBR, base excision repair - BER). PARP inhibitorji, naj bi

povzročili, da PARP proteini ostanejo vezani na DNA na mestu enoverižnega preloma, kar naj bi oviralo delovanje SSBR in BER in vodilo v nastanek dvoverižnih prelomov. V celici z delujočo HR, take dvoverižne prelome popravi HR in DNA se lahko nemoteno podvoji. V celici s HRD pa na takem mestu pride do zaustavitve in kolapsa replikacijskih vilic. V celicah z mutacijo v genih BRCA, ki imajo posledično nedelujoč mehanizem HR, zaviralci PARP proteinov onemogočijo alternativno popraviljanje napak na DNA in s tem prisilijo celico v nabiranje letalnih poškodb. Končni rezultat je smrt celice

V tumorskih celicah je HRD pogosto posledica patogenih različic (mutacij), ki povzročijo izgubo funkcije proteinov BRCA1, BRCA2 ter drugih v HR vpletenih proteinov (npr. RAD51C, RAD51D, PALB2), ali hipermetilacije promotorja BRCA1. HRD je lahko definirana tudi kot prisotnost mutacijskih vzorcev na DNA, ki nastanejo zaradi okvare HR, ali kot nezmožnost celic, da usmerijo in zberejo RAD51 na mestu DNA poškodb.

Evropsko združenje za medicinsko onkologijo ESMO je 2020 izdal priporočila glede testiranja okvare homologne rekombinacije. ESMO predlaga tri skupine testov za določanje HRD. (1) Določanje okvar (mutacij ali metilacije) v BRCA1/2 in drugih HR genih (RAD51C, RAD51D, PALB2- katerih vpliv na HRD ni jasen). (2) Specifični testi za detekcijo genomske nestabilnosti (GIS genomic instability scores) in (3) Funkcionalni testi okvare HRR (teoretično naj bi nudili vpogled v trenutno stanje HR – tudi če je prišlo do ponovne obnove HR).

TESTIRANJE OKVARE HOMOLOGNE REKOMBINACIJE

Na Oddelku za molekularno diagnostiko Onkološkega inštituta Ljubljana že od leta 2019 izvajamo genotipizacijo tumorjev epitelnega raka jajčnikov z namenom določanja mutacij v genih *BRCA1* in *BRCA2*. Od sredine leta 2023 pri tumorjih raka jajčnikov določamo HRD. Testiranje HRD poleg genotipizacije genov BRCA in drugih HR genov ter metilacije promotorja *BRCA1* in *BRCA2* v tumorju vključuje tudi test določanja za HRD značilne genomske nestabilnosti na DNA (določanje GIS).

Testi za določanje za HRD značilne genomske nestabilnosti temeljijo na določanju somatskih sprememb v številu kopij genov in neuravnoteženosti alelov preko celotnega genoma. Testi določanja HRD lahko metodološko temeljijo na sekvenciranju celotnega genoma ali na določanju enonukleotidnih polimorfizmov (SNP-jev) preko celotnega genoma.

Na rezultat HRD lahko pomembno vpliva delež tumorskih celic v vzorcu. Za primerno oceno HRD mora biti v vzorcu vsaj 30% tumorskih celic. Slabšo zanesljivost testiranja pa lahko pričakujemo tudi, je v vzorcu z manj kot 70% tumorskih celic.

V obdobju enega leta od oktobra 2023 smo testiranje HRD izvedli pri 123 bolnicah z epitelnim rakom jajčnikov. Določanje HRD je bilo neuspešno v manj kot 2% testiranj. Okvara homologne rekombinacije je bila dokazana v več kot tretjini primerov. Od tega je bila pri dveh tretjinah primerov dokazana mutacija v *BRCA1* ali *BRCA2*, pri malo manj kot tretjini pa metilacija promotorja v *BRCA1*. Manj kot 10% tumorjev z dokazano HRD je imelo mutacije v drugih ne-BRCA HR genih, med katerimi se najpogosteje pojavlja RAD51C. Tumorji z mutacijami v drugih neBRCA HR genih imajo HRD dokazan v zgolj tretjini primerov.

LITERATURA

1. Miller RE, Leary A, Scott CL, Serra V, Lord CJ, Bowtell D, Chang DK, Garsed DW, Jonkers J, Ledermann JA, Nik-Zainal S, Ray-Coquard I, Shah SP, Matias-Guiu X, Swisher EM, Yates LR. ESMO recommendations on predictive biomarker testing for homologous recombination deficiency and PARP inhibitor benefit in ovarian cancer. *Ann Oncol*. 2020 Dec;31(12):1606-1622. doi: 10.1016/j.annonc.2020.08.2102.).
2. Takaya, H., Nakai, H., Takamatsu, S. *et al*. Homologous recombination deficiency status-based classification of high-grade serous ovarian carcinoma. *Sci Rep* **10**, 2757 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41598-020-59671-3>).
3. [https://www.esmo.org/ guidelines/gynaecological-cancers/newly-diagnosed-andrelapsed-epithelial-ovarian-carcinoma/eupdate-newly-diagnosedepithelial-ovarian-carcinoma-treatment-recommendations](https://www.esmo.org/guidelines/gynaecological-cancers/newly-diagnosed-andrelapsed-epithelial-ovarian-carcinoma/eupdate-newly-diagnosedepithelial-ovarian-carcinoma-treatment-recommendations))