

Smernice

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

Ljubljana 2016



ONKOLOŠKI
INŠTITUT
LJUBLJANA

INSTITUTE
OF ONCOLOGY
LJUBLJANA

ZDRUŽENJE ZA
GINEKOLOŠKO ONKOLOGIJO,
KOLPOSKOPIJO IN CERVICALNO PATOLOGIJO
- SZD



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

Ljubljana 2016

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

Uredniki:

Asist. mag. Helena Barbara Zobec Logar, dr. med., doc. dr. Špela Smrkolj, dr. med., in asist. Sebastjan Merlo, dr. med.

Avtorji:

Asist. mag. Helena Barbara Zobec Logar, dr. med., specialistka radioterapije in onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana

Doc. dr. Špela Smrkolj, dr. med., specialistka ginekologije in porodništva, UKC Ljubljana, Ginekološka klinika

Asist. Sebastjan Merlo, dr. med., specialist ginekologije in porodništva, Onkološki inštitut Ljubljana

Sonja Bebar, dr. med., specialistka ginekologije in porodništva, Onkološki inštitut Ljubljana

Doc. dr. Borut Kobal, dr. med., specialist ginekologije in porodništva, UKC Ljubljana, Ginekološka klinika

Asist. dr. Erik Škof, dr. med., specialist interne medicine, Onkološki inštitut Ljubljana

Prim. Olga Cerar, dr. med., specialistka interne medicine, Onkološki inštitut Ljubljana

Prim. Branko Cvjetičanin, dr. med., specialist ginekologije in porodništva, UKC Ljubljana, Ginekološka klinika

Aleš Vakselj, dr. med., specialist ginekologije in porodništva, Onkološki inštitut Ljubljana

Manja Šešek, dr. med., specialistka radioterapije in onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana

Asist. mag. Janka Čarman, dr. med., specialistka radioterapije in onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana

Astrid Djurišič, dr. med., specialistka ginekologije in porodništva, Onkološki inštitut Ljubljana

Dr. Barbara Gazič, dr. med., specialistka patologije, Onkološki inštitut Ljubljana

Andreja Gornjec, dr. med., specialistka ginekologije in porodništva, Onkološki inštitut Ljubljana

Katja Jakopič, dr. med., specialistka ginekologije in porodništva, UKC Ljubljana, Ginekološka klinika

Doc. dr. Mateja Krajc, dr. med., specialistka javnega zdravja (genetski epidemiolog), Onkološki inštitut Ljubljana

Asist. dr. Maja Mušič, dr. med., specialistka radiologije, Onkološki inštitut Ljubljana

Prof. dr. Vesna Zadnik, dr. med., specialistka javnega zdravja, Onkološki inštitut Ljubljana

Doc. Dr. Matija Barbič, dr. med., specialist ginekologije in porodništva, UKC Ljubljana, Ginekološka klinika

Prof. dr. Iztok Takač, dr. med., svetnik, specialist ginekologije in porodništva, UKC Maribor, Klinika za ginekologijo in perinatologijo

Doc. dr. Maja Pakiž, dr. med., specialistka ginekologije in porodništva, UKC Maribor, Klinika za ginekologijo in perinatologijo

Recenzija:

Prof. dr. Stelio Rakar, dr. med., višji svetnik, specialist ginekologije in porodništva, UKC Ljubljana, Ginekološka klinika

Smernice so bile **10. 11. 2015** potrjene na Razširjenem strokovnem kolegiju za ginekologijo in porodništvo. Strokovno potrjene smernice ne vključujejo finančnega ovrednotenja.

Založnik: Združenje za radioterapijo in onkologijo SZD, Združenje za ginekološko onkologijo, kolposkopijo in cervikalno patologijo SZD ter Onkološki inštitut Ljubljana, 2016, 2. izdaja

Lektor: Artikula, Nina Šega, s. p.

Oblikovanje: Barbara Bogataj Kokalj, Studio Aleja d. o. o.

Tisk: Fota-cop d.o.o.

Naklada: 50 izvodov

CIP - Kataložni zapis o publikaciji

Narodna in univerzitetna knjižnica, Ljubljana

618.11/.13-006-085(082)

SMERNICE za obravnavo bolnic z rakom jajčnikov, jajcevodov in s primarnim peritonealnim seroznim rakom / [avtorji Helena Barbara Zobec Logar ... [et al.] ; uredniki Špela Smrkolj, Helena Barbara Zobec Logar, Sebastjan Merlo]. - Ljubljana : Združenje za radioterapijo in onkologijo SZD : Združenje za ginekološko onkologijo, kolposkopijo in cervikalno patologijo SZD : Onkološki inštitut, 2016

ISBN 978-961-93998-0-4 (Združenje za ginekološko onkologijo, kolposkopijo in cervikalno patologijo)

ISBN 978-961-6071-95-6 (Onkološki inštitut)

1. Zobec Logar, Helena-Barbara 2. Smrkolj, Špela, 1971-284117504

Uvodna beseda

Smernice za obravnavo bolnic z rakom jajčnikov, jajcevodov in s primarnim peritonealnim seroznim rakom tokrat izhajajo v samostojni obliki prvič po letu 2002. Tistega daljnega leta so bile smernice za vse ginekološke rake še združene v eni knjižici, dandanes pa nova dejstva in spoznanja ter razvoj novih zdravil terjajo bolj poglobljen pristop k obravnavi teh bolnic.

Avtorji smo še posebej veseli dejstva, da prve samostojne smernice izhajajo ravno v času prve šole o ginekološkem raku z naslovom Rak jajčnikov. Namenoma smo iz teh smernic izpustili redke vrste raka jajčnikov, saj sta klinična pot in potek bolezni pri teh bolnicah drugačna. Smernice so na voljo v dveh knjižnih izdajah, v velikem formatu in žepni obliki, v spletni obliki pa so dostopne na spletni strani Onkološkega inštituta, kjer se bodo tudi sprti posodabljale. Slovenskih smernic nismo želeli le povzeti po vzoru tujih, temveč v njih vnesti tudi naše izkušnje z zdravljenjem teh bolezni. Upamo, da

bodo smernice v pomoč v prvi vrsti ginekologom, pa tudi vsem ostalim, ki se ukvarjajo z diagnostiko in zdravljenjem raka jajčnikov, jajcevodov in primarnega peritonealnega seroznega raka. Seveda pa smernice brez dobrega sodelovanja zdravnikov različnih specialnosti ne le znotraj ene ustanove, ampak znotraj celotne Slovenije, ne pomenijo nič. Na koncu ključno vlogo odigrajo med seboj povezani vsi člani v verigi, ki morajo stremeti k enemu skupnemu cilju - kaj je najboljše za naše bolnice?

Za konec pa še tole. Ker so smernice izšle v sklopu prve šole o ginekološkem raku upamo, da se bo tradicija šole nadaljevala in da bo prvi šoli sledila druga šola, tem smernicam nove smernice. Takšna 'šolska srečanja' so tudi priložnost za medsebojno spoznavanje ljudi, ki se ukvarjajo z zdravljenjem bolnic z enako boleznijo, kar pripomore k boljši in hitrejši komunikaciji in večji učinkovitosti pri zdravljenju.

Helena Barbara Zobec Logar

Vsebina

Avtorji in recenzenti	4
I. del algoritmov: Začetna obravnava	9
Osnovne preiskave.....	10
Nadaljnje preiskave.....	10
Diagnostična operacija (laparoskopija)	10
II. del algoritmov: Prvo zdravljenje.....	11
Naključno odkrit rak s predhodno operacijo.....	12
Primarno kirurško zdravljenje	13
Zdravljenje glede na patohistološki stadij	14
Sistemsko zdravljenje.....	15
III. del algoritmov: Sledenje.....	16
Sledenje po zaključenem zdravljenju	17
IV. del algoritmov: Zdravljenje ponovitve bolezni	18
Ponovitev bolezni.....	19
Sistemsko zdravljenje ponovitve bolezni	20
Obsevanje	21
Pojasnilo k smernicam	22
Predgovor.....	22
1 Epidemiologija raka jajčnikov, jajcevodov in primarnega peritonealnega seroznega raka v Sloveniji	24
2 Histopatologija raka jajčnikov, jajcevodov in primarnega peritonealnega seroznega raka v Sloveniji	25
3 Postavitev diagnoze raka jajčnikov, jajcevodov in primarnega peritonealnega seroznega raka v Sloveniji	30

4	Kirurško zdravljenje raka jajčnikov, jajcevodov in primarnega peritonealnega seroznega raka v Sloveniji	31
4.1	Primarno kirurško zdravljenje raka jajčnikov, jajcevodov in primarnega peritonealnega seroznega raka v Sloveniji	31
4.2	Kirurško zdravljenje ponovitve bolezni raka jajčnikov, jajcevodov in primarnega peritonealnega seroznega raka v Sloveniji	33
5	Sistemsko zdravljenje raka jajčnikov, jajcevodov in primarnega peritonealnega seroznega raka v Sloveniji	34
5.1	Primarno sistemske zdravljenje raka jajčnikov, jajcevodov in primarnega peritonealnega seroznega raka v Sloveniji	34
5.2	Sistemske zdravljenje ponovitve bolezni raka jajčnikov, jajcevodov in primarnega peritonealnega seroznega raka v Sloveniji	35
6	Obsevanje pri zdravljenju raka jajčnikov, jajcevodov in primarnega peritonealnega seroznega raka v Sloveniji	37
7	Sledenje po zdravljenju raka jajčnikov, jajcevodov in primarnega peritonealnega seroznega raka v Sloveniji	38
8	Redki primeri	38
8.1	Zdravljenje raka jajčnikov v nosečnosti.....	38
9	Genetsko svetovanje pri raku jajčnikov, jajcevodov in primarnem peritonealnem seroznem raku v Sloveniji	39
10	Viri	41
11	Priporočene spletne strani	44
12	Prilogi	45
	Priloga 1. TNM in FIGO stadiji	45
	Priloga 2. Radiološka diagnostika tumorjev jajčnika	46

Pričujoče smernice vsebujejo priporočila, ki temeljijo na soglasju avtorjev o najsodobnejših ukrepih odkrivanja, zdravljenja in sledenja žensk z rakom jajčnikov, jajcevodov in primarnega peritonealnega seroznega raka v Sloveniji. Zapisane smernice so priporočila, o nadaljnjih ukrepih pa odloča zdravnik oz. zdravnica, ki zdravi bolnico, v skladu s klinično anamnestičnimi podatki in v soglasju z bolnico ter v skladu s sodobnim poznavanjem problema. Končna odločitev je pravica in odgovornost zdravnika oz. zdravnice, ki bolnico spremlja in/ali zdravi.

I. DEL ALGORITMOV: Začetna obravnava

- Osnovne preiskave
- Nadaljnje preiskave
- Diagnostična operacija (laparoskopija)

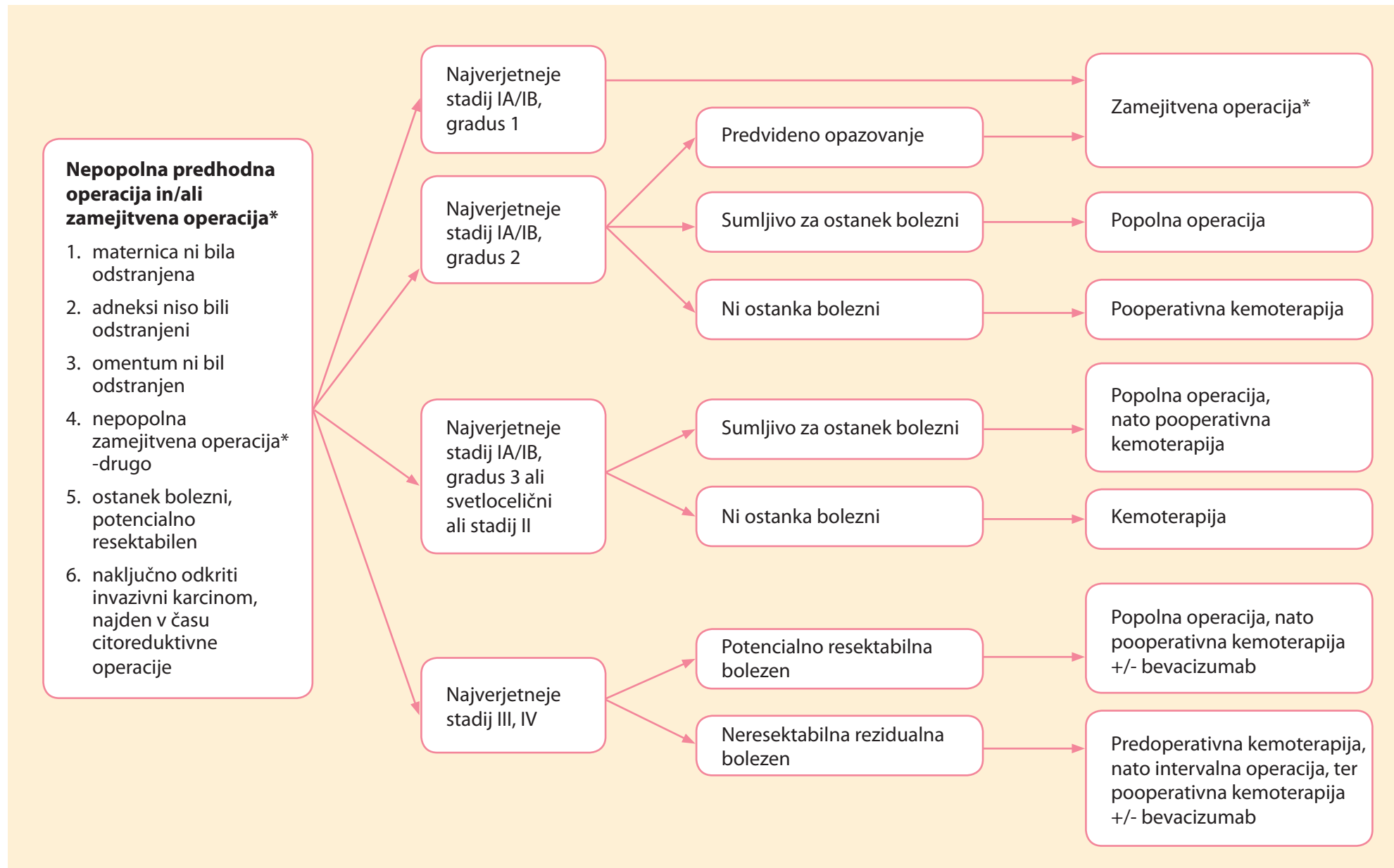
ZAČETNA OBRAVNAVA

OSNOVNE PREISKAVE	NADALJNJE PREISKAVE	PRIMARNO KIRURŠKO ZDRAVLJENJE										
<p>ANAMNEZA Osebna anamneza Družinska anamneza Sedanja anamneza: – napihnjenost – pelvična ali abdominalna bolečina – neješčnost – občutek hitre sitosti – urinarni simptomi (urgenca, pogostost) brez drugih znakov malignosti</p> <p>SPLOŠNI KLINIČNI PREGLED Sumljiva/tipna medenična masa, odkrita ob pregledu Ascites Povečan obseg trebuha</p> <p>GINEKOLOŠKI KLINIČNI PREGLED Z VAGINALNIM ULTRAZVOKOM</p> <p>UZ TREBUHA</p> <p>LABORATORIJSKI IZVIDI – Hemogram – DKS – Biokemija – Ledvični retenti – Tumorski označevalci: – CA 125 – HE4 – RMI indeks * – ROMA indeks **</p>	<p>RTG PLJUČ IN SRCA</p> <p>OSTALI TUMORSKI OZNAČEVALCI OB KLINIČNI INDIKACIJI</p> <p>CT TREBUHA, MRI MEDENICE IN/ALI PET-CT</p> <p>PREGLED PREBAVIL OB KLINIČNI INDIKACIJI</p>	<p>DIAGNOSTIČNA OPERACIJA (LAPAROSKOPIJA)</p> <ol style="list-style-type: none"> Aspiracija ascitesa ali peritonealni izpirek Pregled površine peritoneja → biopsija sumljivih sprememb Ob odsotnosti sumljivih sprememb → naključna biopsija peritoneja v medenici (odvzem vsaj 5 vzorcev), odvzem citoloških brisov parakolično in s površine diafragme (postrgati diafragmo) Biopsija adneksov ali uni/bilateralna adneksektomija Natančen operativni zapisnik, ki naj vsebuje podatke o: <ul style="list-style-type: none"> – razširjenosti bolezni ob vstopu v trebušno votlino – ostanku bolezni po nepopolni operaciji: če je nepopolna, je potrebno zabeležiti velikost največje spremembe ter število vseh sprememb 										
	<p>* RMI ("Risk of malignancy Index") $RMI = UZ \text{ lastnosti} \times \text{menopavzni status} \times CA \ 125$</p> <p>UZ lastnosti:</p> <table> <tr> <td>Multilokularna cista</td> <td>1 točka</td> </tr> <tr> <td>Solidna tvorba</td> <td>1 točka</td> </tr> <tr> <td>Obojestranske lezije</td> <td>1 točka</td> </tr> <tr> <td>Ascites ($\geq 500\text{ml}$)</td> <td>1 točka</td> </tr> <tr> <td>Zasevki v trebušni votlini</td> <td>1 točka</td> </tr> </table> <p>0 ali 1 točka = 1; 2 točki ali več = 4</p> <p>Menopavzni status: Premenopavzni = 1 Pomenopavzni = 4 (ženska, ki je več kot leto dni</p>	Multilokularna cista	1 točka	Solidna tvorba	1 točka	Obojestranske lezije	1 točka	Ascites ($\geq 500\text{ml}$)	1 točka	Zasevki v trebušni votlini	1 točka	<p>brez menstruacij ali ženska starejša od 50 let, ki je imela narejeno histerektomijo)</p> <p>CA 125 $RMI \geq 200 \rightarrow \text{TERCIARNI CENTER}$</p> <p>** ROMA ("risk ovarian malignancy algorithm") Premenopavzni PI (ang. predictive index): $\text{Predictive Index (PI)} = -12.0 + 2.38 \times \ln(HE4) + 0.0626 \times \ln(CA \ 125)$</p> <p>Pomenopavzni PI $\text{Predictive Index (PI)} = -8.09 + 1.04 \times \ln(HE4) + 0.732 \times \ln(CA \ 125)$</p> <p>Izračun ROMA vrednosti: $Roma \ value \ (\%) = \exp(P1) \div (1 + \exp(P1)) \times 100$</p>
Multilokularna cista	1 točka											
Solidna tvorba	1 točka											
Obojestranske lezije	1 točka											
Ascites ($\geq 500\text{ml}$)	1 točka											
Zasevki v trebušni votlini	1 točka											

II. DEL ALGORITMOV: Prvo zdravljenje

- **Naključno odkrit rak s predhodno operacijo**
 - **Primarno kirurško zdravljenje**
- **Zdravljenje glede na patohistološki stadij**
 - **Sistemsko zdravljenje**

NAKLJUČNO ODKRIT RAK S PREDHODNO OPERACIJO



* Zamejitvena ali »staging« operacija je operacija za določitev razširitve bolezni.

PRIMARNO KIRURŠKO ZDRAVLJENJE

- laparotomija/histerektomija/bilateralna adneksektomija z zamejitveno operacijo* (stadij I-IV)

ali

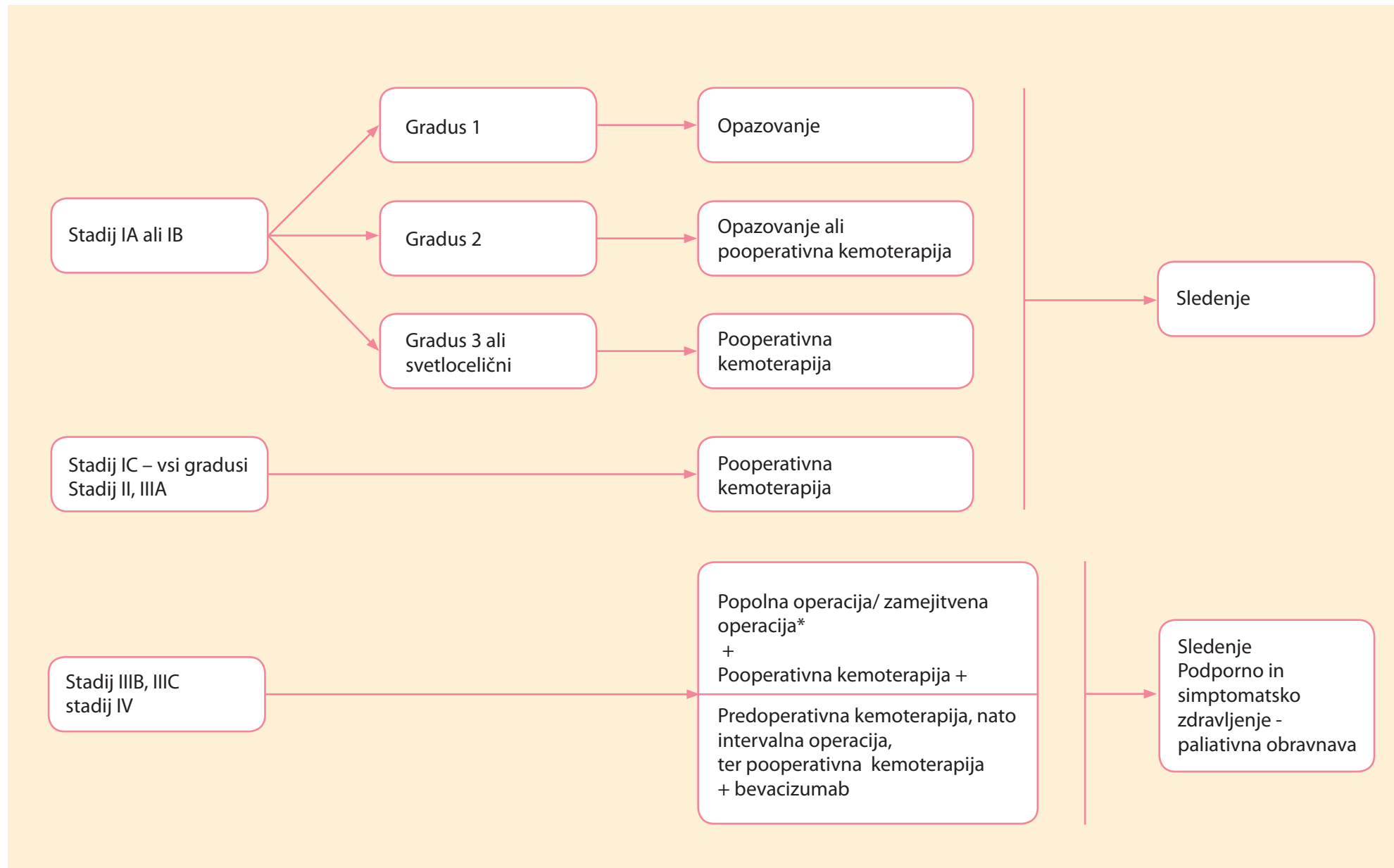
- unilateralna adneksektomija z zamejitveno operacijo* (stadij IA-IC, če želi bolnica ohraniti rodnost)

ali

- citoreduktivna operacija (stadij III, IV)

* Zamejitvena ali »staging« operacija je operacija za določitev razširitve bolezni.

ZDRAVLJENJE GLEDE NA PATOHISTOLOŠKI STADIJ



* Zamejitvena ali »staging« operacija je operacija za določitev razširitve bolezni.

SISTEMSKO ZDRAVLJENJE

KEMOTERAPIJA

- *Pooperativna (adjuvantna) - vsi stadiji razen IA, gradus 1:*
 - Paklitaksel (175 mg/m² v 3 urni i.v. infuziji) + karboplatin AUC 6 (1 urna i.v. infuzija) – 6 ciklusov na tri tedne
 - PLD - Caelyx® (30 mg/m²) + karboplatin AUC 5 (1 urna i.v. infuzija) – 6 ciklusov na štiri tedne
 - (predvsem pri starejših oz. kadar kombinacija paklitaksel+karboplatin ni možna)
 - Karboplatin AUC 6 (1 urna i.v. infuzija) v monoterapiji – 6 ciklusov na tri tedne
 - (predvsem pri bolnicah v slabšem splošnem stanju zmogljivosti in starejših)
- *Predoperativna (neoadjuvantna)- pri stadiju III/IV pri bolnicah, ki niso kandidatke za optimalno citoredukcijo, glede na slikovne preiskave (diagnoza z biopsijo ali paracentezo):*
 - sheme enake, kot pri pooperativni kemoterapiji
 - po 3-6 ciklusih ocena operabilnosti, nato primarna intervalna citoredukcija
 - po intervalni citoredukciji 3-4 ciklusi pooperativne kemoterapije
- *Paliativna KT:*
 - sheme enake, kot pri pooperativni kemoterapiji

BEVACIZUMAB

- pri stadiju IIIB, IIIC, IV
- sočasno ob kemoterapiji, ali kot vzdrževalno zdravljenje po koncu zdravljenja s kemoterapijo
- odmerek 15 mg/kg i.v. infuzija na tri tedne, 15 mesecev

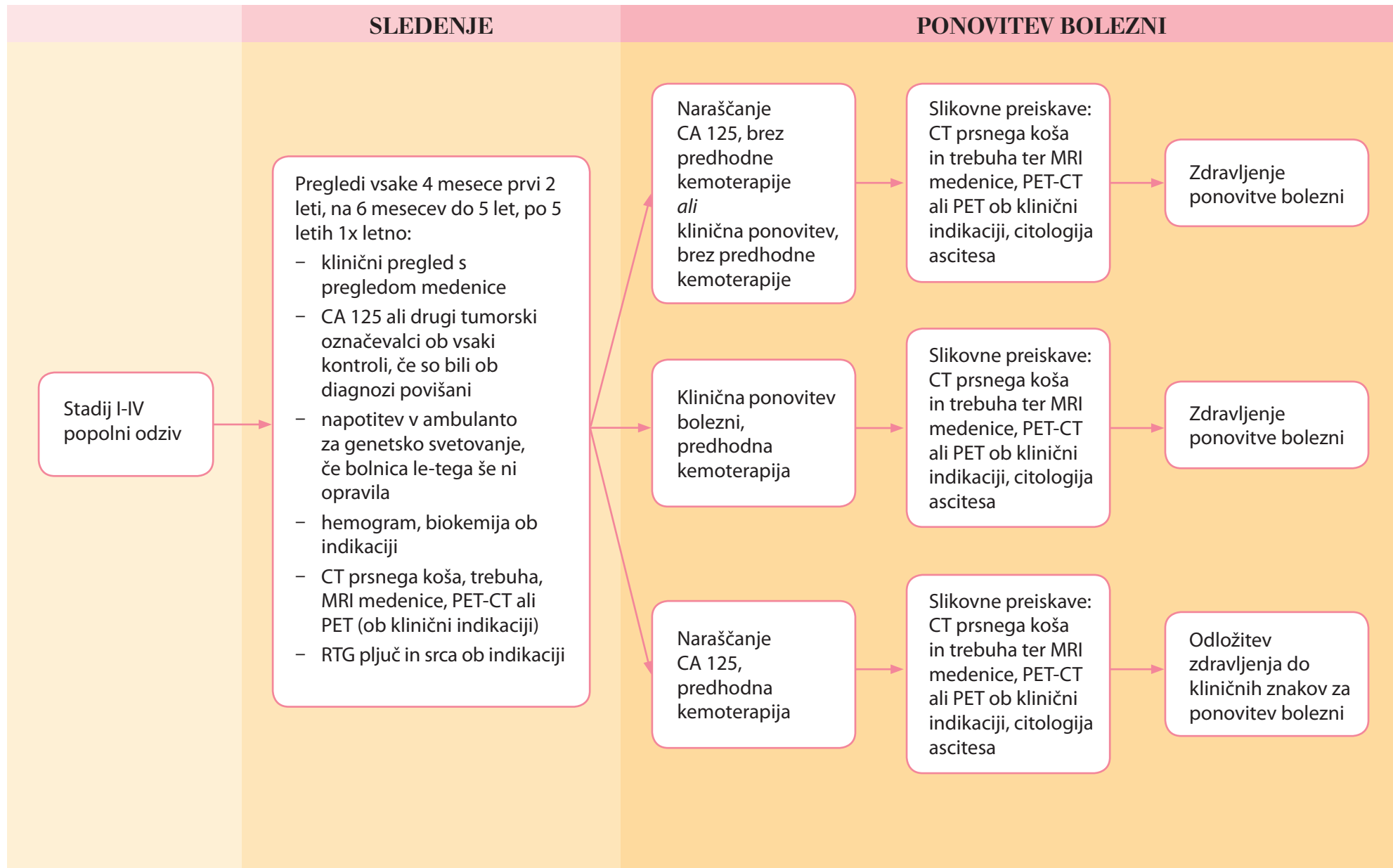
HIPEC

- le izjemoma oz. v sklopu klinične raziskave (ang. Heated intraperitoneal chemotherapy)

III. DEL ALGORITMOV:

- 
- **Sledenje po zaključenem zdravljenju**

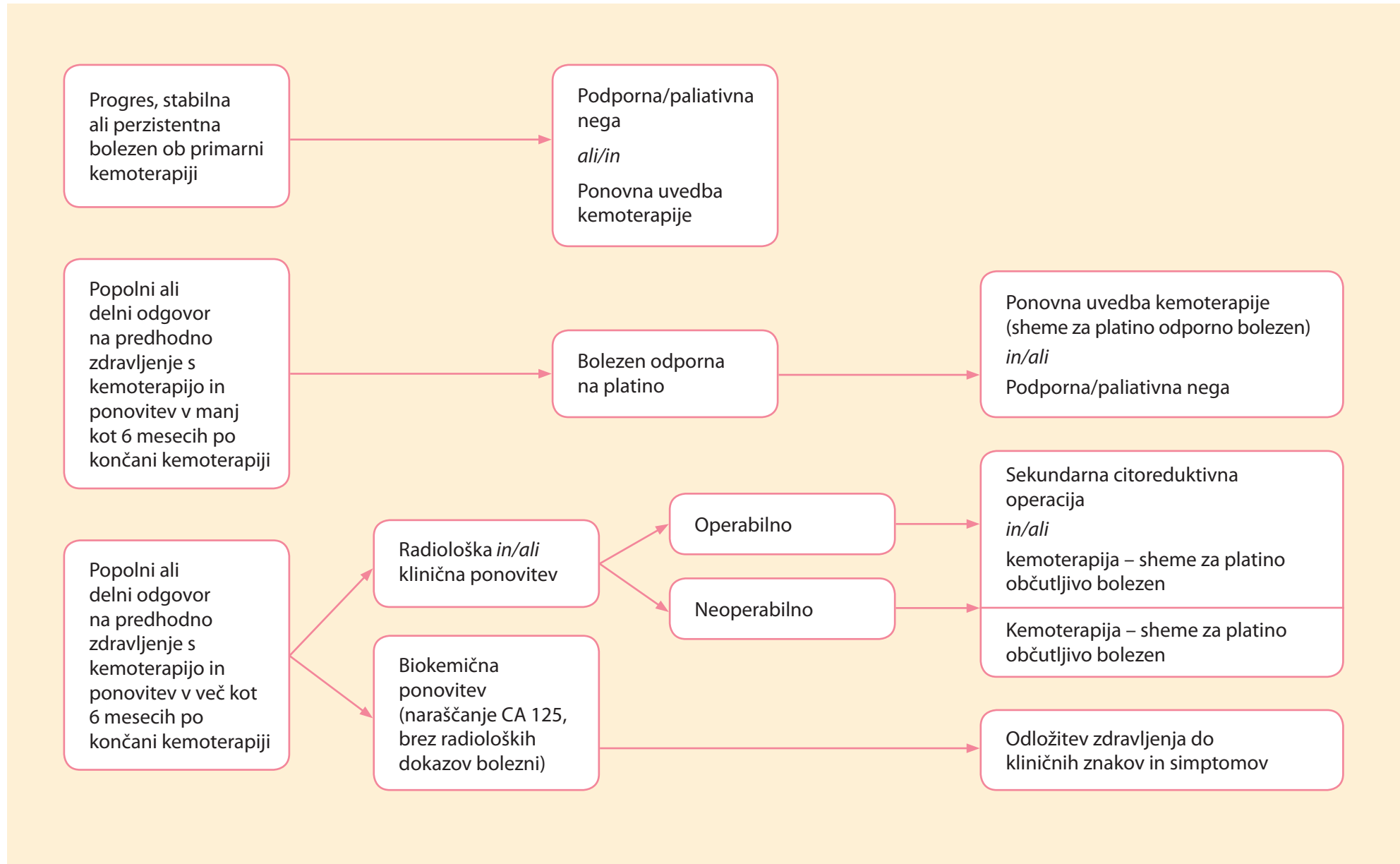
SLEDENJE PO ZAKLJUČENEM ZDRAVLJENJU



IV. DEL ALGORITMOV: Zdravljenje ponovitve bolezni

- **Ponovitev bolezni**
- **Sistemsko zdravljenje ponovitve bolezni**
- **Obsevanje**

PONOVITEV BOLEZNI



SISTEMSKO ZDRAVLJENJE PONOVIŠNE BOLEZNI

Sistemsko zdravljenje ponovitve bolezni	Citostatske sheme +/- bevacizumab*** +/- olaparib****
Bolezen občutljiva na platino (PFI** > 12 mesecev)	PLD* + karboplatin Paklitaksel + karboplatin Gemcitabin + karboplatin Karboplatin
Bolezen delno občutljiva na platino (PFI** 6-12 mesecev)	PLD* + trabectedin Paklitaksel + karboplatin PLD* + karboplatin Gemcitabin karboplatin Karboplatin
Bolezen odporna/neobčutljiva na platino (PFI** < 6 mesecev)	PLD* Gemcitabin Paklitaksel Etoposid Docetaxel Topotekan, ...
HIPEC - le izjemoma oz. v sklopu klinične raziskave	

* PLD – pegiliran liposomalni doksorubicin

** PFI – »platinum free interval«

*** bevacizumab se lahko doda med ali po končani kemoterapiji, v kolikor ni bil dodan v primarnem zdravljenju

**** indiciran pri BRCA+, gradus 3 seroznem recidivnem karcinomu, kot vzdrževalno zdravljenje po odgovoru na platino, pri PFI več kot 6 mesecev

OBSEVANJE

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

POJASNILO K SMERNICAM

Predgovor

Rak jajčnikov je najpogostejši vzrok smrti pri ženskah, ki zbolijo za ginekološkimi raki. Za večino obolelih z napredovalim rakom je bolezen usodna. Razlog za to je slaba prepoznavnost bolezni v zgodnjih stadijih, ko je zdravljenje učinkovito.

Na žalost še vedno nimamo programa za zgodnje odkrivanje raka jajčnikov in bolezen je pri večini bolnic (pribl. ¾ vseh obolelih) odkrita v napredovanih stadijih, ko je prognoza zdravljenja slaba.

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

Diagnozo postavimo po opravljenih ustreznih diagnostičnih preiskavah, potrdimo pa s patohistološko diagnozo. Do 90 % rakov jajčnikov je epiteljskega izvora, drugi so redki. Temeljni način zdravljenja je kirurški poseg, katerega namen je odstraniti bolezen v celoti in doseči stanje brez makroskopskega ostanka. Sledi sistemsko zdravljenje, najučinkovitejše je sočasno zdravljenje s citostatikom *karboplatin* in *paklitaksel*. Obsevanje pri zdravljenju raka jajčnikov ne igra pomembne vloge. Rak jajčnikov glede na obseg bolezni in razširjenost razvrstimo v štiri FIGO* stadije (*Federation Internationale de Gynecologie et d'Obstetrique = Mednarodna zveza za ginekologijo in

porodništvo), kar omogoča določitev optimalne terapije za vsako bolnico in napoved prognoze. Uporablja se tudi TNM klasifikacija (T = velikost ali razširitev primarnega tumorja, N = prizadetost regionalnih bezgavk, M = prisotnost ali odsotnost oddaljenih metastaz). Obe klasifikaciji sta mednarodno dogovorjeni in omogočata medsebojno primerjavo rezultatov zdravljenja.

V sledečih poglavjih obravnavamo diagnostiko in zdravljenje raka jajčnikov pri novo odkriti bolezni, ponovitvi bolezni in tudi sledenje bolnic po zaključenem zdravljenju.

Zdravljenje raka jajčnikov je dokazano najuspešnejše v specializiranih ustanovah z dobro usposobljenimi ginekološko-onkološko usmerjenimi specialisti.

Pričujoče besedilo vsebuje pojasnilo k smernicam za zdravljenje raka jajčnikov, jajcevodov in primarnega peritonealnega seroznega raka v Sloveniji, ki temeljijo na z dokazi podprtimi ugotovitvami in soglasju avtorjev o najsodobnejših ukrepih odkrivanja, zdravljenja in sledenja bolnic. Smernice ne morejo nadomestiti dobre klinične presoje in ne morejo usmerjati različnih oblik ukrepanja za prav vse bolnice.

Bistveno za odločitev o zdravljenju bolnic oz. ukrepanju ni le upoštevanje smernic in najsodobnejše literature, pač pa tudi pretehtano odločanje, ki vedno temelji na individualnih, klinično pomembnih značilnostih vsake posamezne bolnice. Zdravljenje vedno poteka v soglasju z bolnico. Nekritično sledenje

algoritmom iz smernic in neupoštevanje individualnih značilnosti posamezne bolnice lahko vodi k neustreznim odločitvam. Da bi se takim odločitvam izognili, je pomembno predstaviti celovito zdravstveno dokumentacijo in bolnice na onkološko-ginekološkem konziliju, tako na začetku zdravljenja kot tudi v primeru kasnejših sprememb, kot so ponovitve bolezni ali zapleti. Stalni člani konzilija so strokovnjaki s področja onkološke ginekologije, radioterapije in sistemskega zdravljenja; če je potrebno, sodelujejo tudi citopatologi in histopatologi. Avtorji smernic so člani konzilijev treh zdravstvenih ustanov v Sloveniji, kjer poteka zdravljenje raka jajčnikov, jajcevodov in primarnega peritonealnega seroznega raka v Sloveniji, in sicer Onkološkega inštituta Ljubljana, Ginekološke klinike UKC Ljubljana ter Klinike za ginekologijo in perinatologijo UKC Maribor.

Zelo pomembno je soglasje vseh, ki smernice pripravljajo. Sistem ocenjevanja soglasja v teh smernicah temelji na sistemu ocenjevanja z dokazi, ki izhajajo iz raziskav in soglasja, povzetega po ameriških smernicah Nacionalnega celovitega mrežja s področja raka (*National Comprehensive Cancer Network, NCCN*). Vsa priporočila v Smernicah za obravnavo bolnic z rakom jajčnikov,

jajcevodov in primarnega peritonealnega seroznega raka v Sloveniji so stopnje soglasja 1 ali 2A, drugače je to posebej označeno. Soglasje je lahko:

- 1: Poenoteno soglasje, ki temelji na z dokazi podprtimi ugotovitvami najvišje ravni, da so priporočila primerna.
- 2A: Poenoteno soglasje, ki temelji na z dokazi podprtimi ugotovitvami nižje ravni, vključno s kliničnimi izkušnjami, da so priporočila primerna.
- 2B: Neenotno soglasje (vendar brez pomembnejšega razhajanja mnenj), ki temelji na z dokazi podprtimi ugotovitvami nižje ravni, vključno s kliničnimi izkušnjami, da so priporočila primerna.
- 3: Ni pomembnejšega razhajanja mnenj pri tem, da so priporočila primerna.

Smernice za obravnavo bolnic z rakom jajčnikov, jajcevodov in primarnega peritonealnega seroznega raka v Sloveniji so prve državne smernice za zdravljenje in sledenje bolnic z rakom jajčnikov, jajcevodov in primarnega peritonealnega seroznega raka in so nadgradnja priporočil z naslovom »*Ginekološki malignomi, Doktrina zdravljenja ginekoloških malignomov na Onkološkem inštitutu in Univerzitetni ginekološki kliniki*«, ki so bile objavljena leta 2002. Sedanje smernice temeljijo predvsem na smernicah Evropskega združenja za ginekološko onkologijo (*European Society of Gynecological Oncology, ESGO*), in na smernicah *NCCN (National Comprehensive Cancer Network, NCCN)*.

1 Epidemiologija raka jajčnikov, jajcevodov in primarnega peritonealnega seroznega raka v Sloveniji

Letno za rakom jajčnikov zbolijo skoraj 250.000 žensk, umre pa jih 150.000. Pojavnost je najvišja v severni in vzhodni Evropi ter v severni Ameriki in Oceaniji. V Skandinaviji in S Ameriki se število zbolelih za rakom jajčnikov v zadnjih letih zmanjšuje. Med vsemi raki je rak jajčnikov s 4 % sedmi najpogostejši ženski rak (1). Ocenjena povprečna starostno standardizirana incidenčna stopnja za leto 2012 je bila v Evropi 13,1 zbolelih na 100.000 prebivalk. Slovenija je z vrednostjo 13,8/100.000 prebivalk malenkost nad evropskim povprečjem. V Evropi so najvišje stopnje umrljivosti v Latviji in Litvi, tudi Slovenija je z 9,3 umrlimi na 100.000 prebivalk precej nad evropskim povprečjem (7,6/100.000) (2).

Po podatkih *Registra raka RS* je pri nas v obdobju 2007–2011 za rakom jajčnikov letno zbolelo povprečno 169 žensk (16,4/100.000), umrlo pa 149 (14,5/100.000). Poleg tega smo imeli v Sloveniji letno še 47 novih bolnic z *mejno malignimi tumorji* jajčnikov in 13 bolnic z rakom jajcevodov. Primarni tumor trebušnice je bil na letni ravni v povprečju diagnosticiran pri 7 bolnicah. Po pogostosti so med vsemi ženskimi raki invazivni raki jajčnikov z 2,9 % na osmem mestu. V zadnjih letih tudi pri nas opazamo rahel upad incidence raka jajčnikov. Nasprotno pa je incidenca *mejno malignih tumorjev jajčnikov* v porastu. Časovne trende pri rakah jajcevoda in primarnih tumorjih trebušnice je zaradi majhnega števila primerov težko zanesljivo opisati. Starostno standardizirane stopnje umrljivosti pri raku jajčnikov se v zadnjih letih manjšajo med 0,5 in 1 % letno (3).

Več kot polovico bolnic z rakom jajčnikov odkrijemo v starosti 50-75 let, v zadnjih petnajstih letih se opazno zvišuje delež bolnic, ki so ob diagnozi starejše od 75 let. Bolnice z *mejno malignimi tumorji* le izjemoma zbole vajo po 75. letu. Mlajše so tudi bolnice z rakom jajcevodov (povprečna starost 60 let), medtem ko je bila povprečna starost pri bolnicah s primarnimi tumorji trebušnice 70 let. Pri približno treh četrтинah bolnic odkrijejo rak jajčnikov v že razsejanem stadiju. Podobno razmerje stadijev opazamo tudi pri primarnih rakah trebušnice, medtem ko je pri rakah jajcevodov slaba polovica primerov odkritih v razsejani obliki, tretjina pa v omejeni. Deleži posameznih stadijev se v zadnjih desetih letih značilno ne spreminjajo. V obdobju 2007-2011 je bilo odkritih 89 % adenokarcinomov jajčnikov, 4 % je bilo drugih opredeljenih ali neopredeljenih karcinomov, po 2 % tumorjev so predstavljali kompleksni mešani in stromalni tumorji, druge histološke vrste pa so se pojavile pri manj kot enem odstotku bolnic. Preživetje bolnic z rakom jajčnikov se izboljšuje za tri do pet odstotkov vsakih pet let, vendar, podobno kot povprečno v Evropi (4), v petih letih po diagnozi še vedno umre več kot polovica bolnic. Visoka umrljivost je v prvi vrsti posledica velikega deleža napredovalih primerov, kjer so možnosti za preživetje bistveno slabše; petletno preživetje bolnic z odkrito razsejano obliko bolezni je 34 %, z omejeno pa 94 %. Napovedni dejavnik je tudi starost, saj je petletno relativno preživetje mlajših od 50 let 62 %, pri starih 75 in več let pa 20 % (5).

Dobro znana dejavnika tveganja za pojav raka jajčnikov sta ničrodnost in neplodnost. Poleg hormonskih dejavnikov naj bi bila za povečano tveganje raka jajčnikov odgovorna tudi izpostavljenost nekaterim dražilom (npr. smukcu in azbestu). Nasprotno pa imajo manjše tveganje za pojav raka jajčnikov ženske, ki imajo zaradi znižanega nivoja hipofiznih gonadotropinov zavrto ovulacijo (nosečnost, oralni kontraceptivi) (6). Dokazano je, da je tveganje pri ženskah po

histerektomiji in ligaturi jajcevodov manjše. Z mehanizmom zavrte ovulacije pa ni možno razložiti vseh ugotovljenih dejavnikov tveganja. V novejših študijah se posebno pozornost namenja vlogi drugih hormonov ter imunskih faktorjev. Družinska obremenjenost je eden od najpomembnejših dejavnikov tveganja za pojav raka jajčnikov. Pripisujemo ji približno deset odstotkov vseh primerov (7). Mutacije BRCA genov in družinska obremenjenost sta tudi ena od redkih znanih dejavnikov tveganja raka jajcevodov in primarnih rakov potrebušnice.

Posebni priporočila za preprečevanje zbolevanja za rakom jajčnikov nimamo. Podobno za zdaj ne priporočamo presejalnih preiskav za odkrivanje raka jajčnikov.

2 Histopatologija raka jajčnikov, jajcevodov in primarnega peritonealnega seroznega raka

Pred začetkom zdravljenja je potrebno diagnozo tumorja jajčnikov potrditi s histološko preiskavo. Opredeliti je treba histološki tip tumorja in glede na tip tudi njegove druge značilnosti ter določiti stadij bolezni. Standardiziran histološki izvid je ključen za določitev stadija bolezni, optimalno zdravljenje in napoved poteka bolezni. Omogoča tudi sistematično zbiranje podatkov za primerjavo epidemioloških in histopatoloških parametrov različnih populacij in raziskave, ki bodo morda pripeljale do novih spoznanj in uspešnejšega zdravljenja.

Po WHO klasifikaciji delimo tumorje jajčnika glede na njihov izvor v trinajst skupin (8):

- Epitelijski tumorji
- Mezenhimski tumorji
- Mešani mezenhimski in epitelijski tumorji
- Gonadalni t.j.»sex-cord« stromalni tumorji
- Germinalni tumorji
- Monodermalni teratomi
- Germinalni »sex-cord« stromalni tumorji
- Mezotelijski tumorji
- Mehkotkivni tumorji
- Limfomi in mieloični tumorji
- Mešani tumorji
- Sekundarni tumorji
- Tumorjem podobne lezije.

Epitelijski tumorji predstavljajo 75 % vseh tumorjev in kar 90–95 % malignih tumorjev jajčnikov, zato so tudi smernice za histopatološko obravnavo tumorjev jajčnikov v prvi vrsti namenjene epitelijskim tumorjem ter veljajo tudi za epitelijske tumorje jajcevodov in primarne peritonealne rake (9).

Epitelijski tumorji jajčnikov so heterogena skupina tumorjev, ki jih glede na tip celic delimo na serozne, mucinozne, endometrioidne, svetlocelične, prehodnocelične in ploščatocelične, glede na maligni potencial pa na benigne, mejno maligne in maligne (8,10).

Maligne epitelijske tumorje jajčnikov lahko na podlagi histopatoloških in molekularnih lastnosti razdelimo v pet glavnih tipov, ki predstavljajo skupaj več kot 95 % ovarijskih karcinomov:

- Serozni karcinom visokega gradusa oz. stopnje malignosti (70 %)
- Endometrioidni karcinom (10 %)
- Svetlocelični karcinom (10 %)
- Mucinozni karcinom (3 %)
- Serozni karcinom nizkega gradusa oz. stopnje malignosti (do 5 %).

Pet tipov raka jajčnikov predstavlja pet različnih bolezni z različnimi epidemiološkimi lastnostmi, dejavniki tveganja, prekuzorskimi lezijami, načini zasevanja, molekularnimi lastnostmi, odgovori na kemoterapijo in različno napovedjo poteka bolezni (11, Tabela 1).

Tabela 1: Rak jajčnikov: klinične in molekularne lastnosti petih najpogostejših tipov

	HGSC	LGSC	MC	EC	CCC
Faktorji tveganja	BRCA1/2	?	?	HNPCC	?
Prekuzorska lezija	STIC	serozni mejno mlg. tu	Cistadenom/ mejno mlg. tu? Endometrioza	Endometrioza	
Molekularna abnorm.	BRCA, p53	BRAF, KRAS	KRAS, HER2	PTEN ARID1A	HNF ARID1A
Kemosenzitivnost	visoka	srednja	nizka visoka	nizka	
Napoved	slaba	srednja	dobra	dobra	srednja

HGSC = serozni karcinom visokega gradusa, LGSC = serozni karcinom nizkega gradusa, MC = mucinozni karcinom, EC = endometrioidni karcinom, CCC = svetlocelični karcinom, HNPCC = hereditarni nepolipozni kolorektalni karcinom, STIC = serozni tubarni intraepitelijski karcinom.

Kljub klasifikaciji glede na tip celic, pa v jajčniku ni nobene izvirne benigne epitelijske celice, iz katere bi epitelijski tumorji lahko nastali. Zato je doslej veljalo, da ti izvirajo izključno iz krovnege epitelija jajčnikov (mezotela) in epitelijskih inkluzijskih cist, ki preko *milerijske neometaplazije* pridobijo morfološke lastnosti tubarnega ali endocervikalnega epitelija oz. endometrija. Danes vemo, da serozni karcinom visokega gradusa vznikne iz prekuzorske epitelijske lezije jajceveda, endometrioidni in svetlocelični karcinom jajčnikov pa iz ovarijske endometrioze (8,11,12). Poleg histološkega tipa karcinomom jajčnikov določamo tudi stopnjo diferenciacije tumorja (gradus). Večinoma uporabljamo trotirni sistem gradiranja, za serozne karcinome pa dvotirni sistem. Svetlocelični karcinom je po definiciji karcinom visokega gradusa. Dosedanje raziskave niso potrdile neodvisnega napovednega pomena gradusa za preživetje bolnic znotraj posamezne skupine karcinomov. Določanje

gradusa pa je pomembno za razlikovanje med seroznim karcinomom nizkega in visokega gradusa (12). Kljub dejstvu, da serozni karcinom visokega gradusa predstavlja več kot dve tretjini karcinomov jajčnikov, pa to nikakor ne pomeni, da lahko karcinome delimo zgolj na dva tipa, torej serozni karcinom visokega gradusa in druge. Gre za klinično, morfološko in genetsko povsem različne bolezni. Klasifikacija karcinomov jajčnikov v zgolj dve skupini onemogoča razumevanje biologije tumorjev in preprečuje možnost izboljšanja zdravljenja bolnic z manj pogostimi tipi ovarijskega karcinoma (11). Za oceno razširjenosti bolezni določamo patološki in FIGO stadij (13,14,10). Patolog običajno določi patološki stadij po kirurški odstranitvi primarnega tumorja in na podlagi TNM klasifikacije (13,14), glede na mikroskopske ugotovitve pa tudi FIGO stadij. Dokončni FIGO stadij določi konzilij, ki upošteva vse klinične, radiološke, patološke in citološke ugotovitve opravljenih preiskav (9).

1. MAKROSKOPSKI PREGLED VZORCA (15)

Vrsta vzorca (makroskopsko)

Desnostranska ooforektomija, levostranska ooforektomija, desnostranska salpingo-ooforektomija, levostranska salpingo-ooforektomija, obojestranska salpingo-ooforektomija, supracervikalna histerektomija, histerektomija, omentektomija, peritonealna biopsija, drugo (navedi), neznano.

Podatek o vzorcu

Intakten, prerezan ali fragmentiran, orientiran ali neorientiran, površina tumorja intaktna ali rupturirana.

Teža in velikost vzorca

Teža v gramih

Velikost v centimetrih (V treh dimenzijah izmerimo oba jajčnika in jajcevoda, maternico ter druge organe, če so zajeti v vzorcu.)

Kapsula jajčnikov

Zadebeljena, adhezije, krvavitve, ruptura, gladka ali iregularna površina.

Rezna ploskev jajčnikov

Opiši skorjo, sredico in hilus jajčnikov, morebitne cistične spremembe, vsebino ciste in velikost. So prisotni rumeno telesce, kalcifikacije, krvavitve?

Jajcevod

Dolžina, seroza (fibrin, krvavitve, adhezije), stena (zadebeljena, rupturirana), mukoza (atrofična, hiperplastična, videz fimbrij), lumen (prehoden, dilatiran, vsebina, premer), ciste v paraovarijskem področju, velikost, debelina stene.

Tumor

Mesto in distribucija (desni jajčnik, levi jajčnik, oba jajčnika, ni mogoče določiti, drugo)

Velikost (največja dimenzija in po možnosti še preostali dve dimenziji v cm)

Zunanji videz in rezna ploskev (barva in konsistenca, gladek ali papilaren, soliden ali cističen; vsebina v cističnih prostorih, krvavitve, nekroza kalcifikacije).

2. VZORČENJE (9,15,16)

Površina jajčnikov

Površino jajčnikov vzorčimo zelo previdno in pazimo, da se ne izsuši. Zajetost površine jajčnikov je pomemben element pri določitvi stadija tumorjev, ki so omejeni na jajčnik. Prisotnost karcinoma na površini jajčnikov lahko vpliva na način zdravljenja. Pri bolnicah s preventivno ooforektomijo zaradi družinske anamneze raka jajčnikov in/ali dojke je lahko na površini jajčnikov prisoten povsem droben karcinom, ki bi bil lahko za bolnico potencialno usoden in ki ga v primeru nenatančnega makroskopskega pregleda površine jajčnikov lahko spregledamo.

Primarni tumor

Vzorčenje načeloma poteka na razdaljah enega centimetra vzdolž najdaljše osi tumorja, število vzorcev pa prilagodimo glede na heterogenost makroskopskega videza tumorja oz. zahtevnost patohistološke diagnoze. Mejno maligne serozne tumorje z mikropapilarnimi žarišči ali žarišči mikroinvazije moramo izdatno vzorčiti, preden izključimo možnost nizko malignega seroznega karcinoma. Mucinozne tumorje (zlasti tumorje s solidnimi področji), solidne teratome in maligne germinalne tumorje po presoji vzorčimo izdatneje glede na makroskopski videz. V primeru težav z diagnozo oz. diferencialno diagnozo velja, da so dodatni vzorci

tumorja bolj informativni kot dodatne imunohistokemične ali druge specialne preiskave. Površino jajčnikov vzorčimo na mestu, kjer se ji tumor jajčnikov najbolj približa, število vzorcev pa je odvisno od makroskopskega videza oz. prepričljivega ali sumljivega preraščanja površine. Adhezije, rupturirana mesta in morebitne kirurške robove, ki so zajeti s tumorjem, vzorčimo ločeno.

Jajčnik(a) in jajcevod(a) pri bolnicah z BRCA mutacijo in bolnicah z družinsko anamnezo raka jajčnikov/dojk vedno vzorčimo v celoti, tudi če sta makroskopsko povsem brez posebnosti. Jajcevod(a) vzorčimo po protokolu ‚SEE-FIM‘: distalni del jajcevoda s fimbrijami in infundibulumom jajcevoda odrežemo in narežemo vzdolžno na 2 do 3 mm ter vzorčimo v celoti. Istmus in ampulo jajcevoda pa narežemo prečno na 2 do 3 mm ter prav tako vzorčimo v celoti.

Jajcevod

Če makroskopsko ni vidne lezije, vzorčimo po en vzorec iz vsakega jajcevoda. Če je jajcevod tumorsko spremenjen, odvezamemo reprezentativne vzorce, da lahko mikroskopsko opredelimo dele jajcevoda, ki so zajeti s tumorjem, oz. opredelimo druge patološke spremembe v jajcevodu.

Maternica

Če je tumor viden makroskopsko, vzorčimo reprezentativne vzorce za opredelitev razširjenosti tumorja, določitev globine invazije v miometriji (če tumor izvira iz endometrija) in opredelitev, ali gre za zasevek iz jajčnika v miometriji, zasevek iz miometrija v jajčnik ali neodvisen primarni tumor maternice.

Omentum

Če je tumor viden makroskopsko, odvezamemo nekaj reprezentativnih vzorcev, če tumorja makroskopsko ne vidimo, omentum izdatno vzorčimo. V primeru mejno malignega tumorja jajčnikov ali nezrelega teratoma z makroskopsko vidnimi implantati odvezamemo številne vzorce implantatov. Kljub temu, da ni splošnega dogovora glede števila vzorcev, ki jih je treba odvzeti v primeru makroskopsko normalnega omentuma pri bolnici s seroznim mejno malignim tumorjem, seroznim karcinomom ali nezrelim teratomom, velja priporočilo, da odvezamemo od 5 do 10 reprezentativnih vzorcev. Identifikacija invazivnega ali nezrelega implantata lahko izrazito vpliva na prognozo in zdravljenje.

Bezgavke

Iz bezgavk, ki so makroskopsko vidno preraščene s tumorjem, odvezamemo reprezentativne vzorce, bezgavke, ki so makroskopsko videti neprizadete, vzorčimo v celoti.

Drugi histološki vzorci za določitev stadija bolezni

Če ni makroskopsko vidnega tumorja, vzorčimo v celoti. Če gre že makroskopsko za jasen tumor, odvezamemo le reprezentativne vzorce. V primeru mejno malignega tumorja jajčnikov ali nezrelega teratoma z makroskopsko vidnimi implantati odvezamemo številne vzorce implantatov.

Drugi odstranjeni organi oz. tkivo

Za opredelitev razširjenosti tumorja na druge organe oz. tkivne strukture odvezamemo reprezentativne vzorce.

3. HISTOLOŠKI PREGLED VZORCA (15)

Standardiziran histopatološki izvid mora vsebovati naslednje podatke:

- Vzorec zajema
 - Desni ovarij
 - Levi ovarij
 - Desni jajcevod
 - Levi Jajcevod
 - Maternica
 - Maternični vrat
 - Omentum
 - Peritonej
 - Drugo: naštej
 - Ni možno določiti
- Način odvzema vzorca
 - Desnostranska ooforektomija
 - Levostranska ooforektomija
 - Desnostranska salpingo-ooforektomija

Levostranska salpingo-ooforektomija
 Obojestranska salpingo-ooforektomija
 Subtotalna desnostranska ooforektomija
 Subtotalna levostranska ooforektomija
 Supracervikalna histerektomija
 Histerektomija
 Omentektomija
 Peritonealna biopsija
 Drugo:
 Ni možno določiti

- Tumor
 - Mesto primarnega tumorja
 - Desni jajčnik
 - Levi jajčnik
 - Desni in levi jajčnik
 - Drugo: naštej
 - Ni možno določiti

Kljub vse številnejšim dokazom, da vsaj nekateri (če ne vsi) tumorji jajčnikov izvirajo iz jajcevoda, še vedno velja, da kot mesto primarnega tumorja šteje mesto z največjo tumorsko maso. V nekaterih primerih težko določimo mesto primarnega tumorja, vendar pa to ne vpliva na način zdravljenja bolnice, ki je za določen tip tumorja enako ne glede na to, ali je primarno mesto jajcevod, jajčnik ali peritonej.

Kadar enak tip karcinoma hkrati zajema jajčnik in maternico, je težko določiti mesto primarnega tumorja. V teh primerih uporabimo določene kriterije, ki nam pomagajo določiti mesto izvora, in sicer: velikost in distribucija tumorjev, prekancerozna lezija (atipična hiperplazija endometrija, endometrioza, adenofibrom jajčnika), histološka slika, molekularno-genetske preiskave.

Na podlagi distribucije tumorja v jajčniku lahko sklepamo o njegovem izvoru. Če je prizadeta predvsem površina jajčnika, pri čemer ni jasne tumorske mase, gre

najverjetneje za primarni peritonealni tumor s sekundarnim širjenjem v jajčnik. Če je tumor lociran zlasti v področju hilusa jajčnika, gre bolj verjetno za zasevek ali pa primarni tumor, ki izvira iz tkivnih struktur hilusa.

- **Površina jajčnikov**
 - Tumor zajema površino jajčnikov
 - Tumor ne zajema površine jajčnikov
- **Velikost tumorja**
 - Največji premer tumorja (v cm):
 - Velikosti ni možno določiti
- **Histološki tip tumorja** (Kurman RJ: WHO Klasifikacija tumorjev jajčnikov 2014; <http://codes.iarc.fr/topography/C56>)
- **Stopnja malignosti – histološki gradus**
 - WHO trotirni sistem (za vse karcinome, tudi za serozne)
 - G1: dobro diferenciran
 - G2: zmerno diferenciran
 - G3: slabo diferenciran
 - GX: določitev ni možna
 - Dvotirni sistem (samo za serozni karcinom in nezreli teratom)
 - Nizek gradus
 - Visok gradus
- **Implantati** (samo za napredovale serozne/seromucinozne mejno maligne tumorje)
 - Neinvazivni implantati
 - Niso prisotni
 - Prisotni
 - Epitelijski (Kje?)
 - Dezmoplastični (Kje?)
 - Invazivni implantati
 - Niso prisotni
 - Prisotni (Kje?)

- **Kontralateralni jajčnik in drugi organi oz. tkiva**

Kontralateralni jajčnik

Zajet s tumorjem

Ni zajet s tumorjem

Ni kontralateralnega jajčnika

Za omentum, maternico, peritonej, drugo (naštej) prav tako navedemo, ali so zajeti s tumorjem.

- **Učinek zdravljenja** (Za tumorje po neoadjuvantnem zdravljenju.)

Ni odgovora ali minimalen odgovor

Dober odgovor z minimalnim rezidualnim tumorjem

- **Limfovaskularna invazija**

Ni prisotna

Prisotna

Sumljiva

- **Regionalne bezgavke**

Status bezgavk (izražen kot razmerje med številom metastatskih bezgavk in številom vseh pregledanih bezgavk; vpiši)

3 Postavitev diagnoze raka jajčnikov, jajcevodov in primarnega peritonealnega seroznega raka v Sloveniji

Postavitev diagnoze v zgodnjem stadiju bolezni je zelo težavna predvsem zaradi anatomske lege jajčnikov in biologije epitelijskih rakavih celic. Kljub temu obstaja skupek nespecifičnih simptomov, ob katerih moramo pomisliti tudi na rak jajčnikov. Še posebej so pomembni, če so se pojavili na novo in so pogosti. Pomembni simptomi so neznačilne prebavne motnje, kot je občutek napihnjenosti, pelvična in/ali abdominalna bolečina, zgodnji občutek sitosti, urinarna urgenca in pogostost uriniranja. Za zgodnje odkrivanje bolezni ti simptomi niso dovolj specifični in občutljivi. Presejalnega testa za rak jajčnikov ni.

Diferencialno diagnostično so pomembni tumorski označevalci. To so biološke substance, ki jih tvorijo maligne celice in ki vstopajo v krvni obtok v merljivih količinah. Nakazujejo prisotnost rakavih celic in/ali predvidijo njihovo obnašanje oz. malignost. Želeli bi jih uporabiti v presejalnih testih, vendar pogosto niso dovolj specifični (17).

Začetna obravnava bolnic s sumom na rak jajčnikov, jajcevodov ali primarnim peritonealnim seroznim rakom naj bi vsebovala anamnezo družinske obremenjenosti z rakavimi boleznimi, razširjen ginekološki pregled, rentgen pljuč, laboratorijski pregled krvi z jetrnimi testi in tumorskimi označevalci, vaginalni ultrazvok ter CT/MRI/PET CT po presoji glede na klinično sliko in

po potrebi tudi pregled pri gastroenterologu. Določimo naslednje tumorske označevalce: CA 125, inhibin, AFP in β HCG. Izračunamo RMI indeks (ang. *risk of malignancy index*) (18). AFP, β HCG in inhibin se določajo pri bolnicah mlajših od 40 (35) let, pred puberteto pa je najprimernejše določanje inhibina (19). Diferencialno diagnostično, glede na klinično sliko, določamo še CEA, CA 19.9, CA 15.3. Pojavljajo se tudi novejši markerji (na primer HE4), ki bi lahko prispevali k večji uspešnosti ločevanja benignih od malignih medeničnih tumorjev. V literaturi najdemo različne algoritme (ROMA, ROCA, LR2) (20-22) in različne teste z multiplimi tumorskimi označevalci (OVA1, OvaSure) (23, 24), ki bi lahko služili kot presejalni testi oz. testi za boljše razločevanje med benignimi in malignimi pelvičnimi tumorskimi masami. ROCA zaenkrat ni zadosti preučena do te mere, da bi jo lahko uvrstili v smernice (25). Napotitev v terciarni center je potrebna pri vrednostih RMI \geq 200 in pri vrednosti ROMA, ki jih je navedel proizvajalec diagnostičnega testa (26).

Vse trditve so stopnje soglasja 2A, z izjemo ROMA indeksa in HE4, ki sta stopnje soglasja 2B.

4 Kirurško zdravljenje raka jajčnikov, jajcevodov in primarnega peritonealnega seroznega raka v Sloveniji

4.1 Primarno kirurško zdravljenje raka jajčnikov, jajcevodov in primarnega peritonealnega seroznega raka v Sloveniji

Značilnost širjenja epitelijskega raka jajčnikov, jajcevodov ter primarnega peritonealnega seroznega raka je širjenje rakavih celic po parietalnem peritoneju in serozi abdominalnih organov od male medenice do kupole diafragme. Limfatično se rak širi po jajčnikovem žilnem pletežu (*a. in v. ovarica*) v paraaortne bezgavke in prek parametrijev v bezgavke male medenice. Kirurški pristop omogoča postavitve diagnoze, oceno stadija in citoredukcijo. Popolna primarna kirurška citoredukcija izboljšuje celokupno preživetje bolnic.

Postavitve diagnoze

Kirurška postavitve diagnoze je praviloma metoda izbora predvsem posebej v začetni fazi bolezni, ko lahko različne tumorje jajčnikov (tudi gastrointestinalne tumorje, tako primarne kot metastatske) zamenjamo z zgodnjim rakom jajčnikov ali jajcevodov. Transvaginalna ali transabdominalna punkcija tumorskih mas ni priporočljiva zaradi možnosti razsoja tumorskih celic v trebušno votlino.

Ocena napredovanja bolezni (zamejitvena operacija ali t. i. staging operacija)

Ocena je pomembna pri zgodnji obliki bolezni, saj usmerja nadaljnje zdravljenje in prognozo. Na podlagi celovite ocene napredovanja bolezni najdemo višji stadij bolezni pri tretjini bolnic z zgodnjim rakom jajčnikov ali jajcevodov (27-30).

Ključni elementi intraoperativne ocene napredovanja bolezni so:

- mediana laparotomija ali laparoskopija;
- inspekcija in palpacija tkiv in organov v mali medenici in celotnem trebuhu;
- inspekcija in palpacija parakoličnih lož in diafragme;
- aspiracija proste tekočine ali izpirka za citološke analize;
- odvzemi biopsij iz peritoneja Douglasovega prostora, peritoneja gube med mehurjem in maternico, peritoneja stranskih sten medenice, parakoličnih lož, obeh hemidiafragm ter z vseh najdenih sumljivih mest;
- pri odstranitvi tumorja je potrebno odstraniti tudi velik del infundibulo-pelvičnega ligamenta;
- pelvična in paraaortna limfadenektomija in
- omentektomija.

Citoredukcija

Standardno kirurško zdravljenje je popolna odstranitev tumorja in zasevkov ne glede na lokacijo, torej t. i. popolna kirurška citoredukcija. Z njo pri napredovali obliki raka omogočamo odstranitev tumorskih mas, zmanjšanje ascitesa, odstranitev zasevkov in slabo prekrvljenih tkiv, ki lahko povzročajo odpornost bolezni na zdravljenje s kemoterapijo. S tem se spremeni mikrookolje tumorja, kar vpliva na večji učinek zdravljenja s kemoterapijo (29,31). Med prvimi, ki so uvedli princip maksimalne odstranitve tumorja, je bil Munnell s sodelavci (32) leta 1968, Griffiths (33) pa je med prvimi dokazal pomembno izboljšanje preživetja pri ostanku bolezni manjšem od 1,5 cm. Citoredukcija je optimalna, kadar ostanek bolezni ne presega 1 cm (27,29), v zadnjem času pa kirurško zdravljenje teži k popolni citoredukciji (brez makroskopsko vidnih ostankov rakavega tkiva), kar daje najboljše rezultate preživetja (34,35).

Prognostično najpomembnejši dejavnik, ki vpliva na preživetje, je radikalnost kirurškega zdravljenja, vendar samo takrat, ko ostanek po operaciji ni večji od

dveh centimetrov. Če ostanka ne moremo zmanjšati pod to mejo, nadaljnji kirurški napor, predvsem tisti, ki povečujejo perioperativno obolevnost, niso smiselni (36). Delež bolnic, pri katerih lahko dosežemo popolno citoredukcijo se giblje med 25% in 85%. Tako širok razpon pogojujejo definicija popolne citoredukcije, usposobljenost kirurške ekipe, kondicija bolnice in ne nazadnje biologija bolezni. Zato je eden od pogojev kirurškega zdravljenja raka jajčnikov, jajcevodov in primarnega peritonealnega seroznega raka ta, da se poseg opravi v ustreznem terciarnem centru (34,35).

Zgodnji rak jajčnikov, jajcevodov in primarnega peritonealnega seroznega raka

Pri približno 30 % bolnic bo bolezen odkrita v zgodnjem stadiju (FIGO stadij I–II) in bo omejena na jajčnik, jajcevod ali malo medenico. Primarni pristop k zdravljenju zgodnjega raka jajčnikov, jajcevodov in primarnega peritonealnega seroznega raka je kirurški. Temelj kirurškega zdravljenja je mediana laparotomija, odstranitev tumorja in vseh vidnih zasevkov iz male medenice, maternice in preostalih priveskov ter celovita ocena napredovanja bolezni. V primeru mucinoznega tipa odstranimo tudi slepič. Na podlagi celovite ocene napredovanja bolezni, predvsem na osnovi medenične in paraaortne limfadenektomije, bo vsaj pri 20–25 % teh bolnic stadij bolezni višji.

Kirurški postopki pri ohranjanju rodnosti

Okrog 8 % bolnic zboli pred 35. letom starosti in pred zaključeno rodnostjo (32). Kirurški postopki pri ohranjanju rodnosti obsegajo enostransko adnektomijo pri stadijih IA–IC, odstranitev makroskopske bolezni iz medenice pri stadiju IIA ter celovito oceno napredovanja bolezni. Kadar histološki izvid predhodne operacije (npr. tubektomije, adnektomije ali enukleacije ovarijske ciste) kaže na zgodnjo obliko raka, lahko zamejitveno operacijo opravimo laparoskopsko, ne da bi s tem ogrozili radikalnost samega posega.

Napredovali rak jajčnikov, jajcevodov in primarnega peritonealnega seroznega raka

Kirurško zdravljenje pri napredovalem raku sledi principu popolne primarne citoredukcije. V medenici odstranimo maternico z adneksi ekstraperitonealno ter visoko podvežemo infundibulo-pelvične ligamente in prizadet peritonej male medenice; po potrebi reseciramo tudi prizadeti del rektosigme. Sistemski limfadenektomija (staging) načeloma ni smiselna, odstranjujemo pa pakete povečanih bezgavk, kot del citoreduktivnega zdravljenja. V sklopu standardnega operativnega zdravljenja napravimo tudi omentektomijo in glede na vrsto tumorja odstranimo slepič. Organe v mali medenici, vključno z delom rektosigme, lahko odstranimo tudi *en bloc* skupaj s pripadajočim peritonejem (radikalno operativno zdravljenje). Napredovala bolezen pogosto zahteva kirurške postopke v zgornjem delu trebuha: radikalno infrakolično omentektomijo, peritonektomijo diafragme, resekcijo črevesja, lahko tudi resekcijo jeter, holecistektomijo in odstranitev vranice. Poročajo, da lahko s tako radikalnimi kirurškimi postopki dosežemo resekcijo brez makroskopskega ostanka boleznih pri približno 85% bolnic z napredovalim rakom (34,35).

Zaradi visoke perioperativne obolevnosti, ki jo predstavlja primarna citoreduktivna kirurgija, se lahko pri izbranih bolnicah odločimo za neoadjuvantno kemoterapijo in intervalno citoreduktivno kirurgijo. Kriteriji za izbor bolnic primernih za intervalno citoredukcijo še niso povsem definirani; med glavne kandidatke uvrščamo bolnice s spremljajočimi boleznimi, ki so neprimerne za obsežnejše kirurške posege, ter tiste, pri katerih na podlagi slikovnih preiskav ali laparoskopske ocene doseganje optimalne ali popolne citoredukcije ni možno (37).

4.2 Kirurško zdravljenje ponovitve boleznih raka jajčnikov, jajcevodov in primarnega peritonealnega seroznega raka v Sloveniji

Pri približno 85 % bolnic z napredovalo obliko raka se bo bolezen ponovila, in sicer najpogosteje v trebušni votlini. Zdravljenje je usmerjeno v odstranitev ali zmanjšanje simptomov ponovitve boleznih. Zdravljenje ponovitve raka jajčnikov, jajcevodov in primarnega peritonealnega seroznega raka v glavnem temelji na sistemskem zdravljenju. V določenih primerih pa je pri teh bolnicah smiselno tudi kirurško zdravljenje. Kriteriji za primarni kirurški poseg in poseg ob ponovitvi boleznih so enaki: doseči optimalno citoredukcijo brez makroskopskega ostanka tumorjev po kirurškem posegu oz. ostanek manjši od enega centimetra. Operativni poseg pri ponovitvi boleznih je tehnično izvedljiv pri 25%–80% bolnic. Izraz sekundarna citoredukcija je star več kot 30 let in pomeni kirurški poseg s ciljem zmanjšanja tumorske mase, ki se ponovno pojavi po določenem času po končanem primarnem zdravljenju (prosti interval brez boleznih, angl. *DFI* ali *disease free interval*). Največjo korist od sekundarne citoredukcije imajo bolnice s pozno ponovitvijo boleznih in operabilnim tumorjem. V študiji, ki je zajela eno največjih serij bolnic s sekundarno citoredukcijo, so pri popolni sekundarni odstranitvi tumorja ugotovili podaljšanje preživetja (Harter). Najpomembnejši dejavniki za uspešno sekundarno citoredukcijo so bili stanje zmogljivosti bolnice, ostanek tumorja po prvi operaciji, stadij boleznih in odsotnost ascitesa. Podobne rezultate je pokazal tudi pregled literature, ki je obsegal 17 objav rezultatov sekundarne citoredukcije pri ponovitvi boleznih (38).

Kriteriji za operativni poseg pri ponovitvi bolezni, postavljeni na konferenci leta 1998 (39), so:

- prosti interval brez bolezni več kot 12 mesecev (kar pomeni, da gre za bolezen občutljivo na preparate platine);
- ocena izvedljivosti operativnega posega brez makroskopskega ostanka na osnovi predoperativnih preiskav;
- dober splošni status bolnice (*WHO 0 in 1*) in
- mlajše bolnice.

Te kriterije je potrdila tudi študija DESKTOP OVAR iz leta 2006. Iz rezultatov je razvidno, da je sekundarna citoredukcija uspešna le pri bolnicah, katerim so lahko odstranili ponovitev bolezni brez makroskopskega ostanka. Če je bil po operaciji viden ostanek bolezni, izboljšanja preživetja ni bilo (40). Pri načrtovanju operativnega zdravljenja pri ponovitvi bolezni sta obvezni preiskavi CT trebuha in PET-CT. Slednji nam da podatke o številu večjih solitarnih lezij, drobne karcinoze pa ne pokaže. Bolnice s ponovitvijo bolezni največkrat operiramo v slepem koncu nožnice, največkrat z istočasno resekcijo rektosigme. Po podatkih iz literature se pri bolnicah s kirurško odstranjeno solitarno lezijo srednje preživetje poveča za več kot 50 % (40 mesecev) v primerjavi z bolnicami z multiplimi lezijami (19 mesecev) (41).

Po opravljenem operativnem posegu vedno sledi sistemsko zdravljenje, ki vsebuje preparate platine, zato je pomemben čas brez bolezni po končanem primarnem zdravljenju.

Vse trditve so stopnje soglasja 1 ali 2A, drugače je to posebej označeno.

5 Sistemsko zdravljenje raka jajčnikov, jajcevodov in primarnega peritonealnega seroznega raka v Sloveniji

Epitelijski rak jajčnikov, rak jajcevodov in primarni peritonealni serozni rak imajo enak kliničen potek in enako sistemsko zdravljenje, zato so vsi obravnavani enako. Sistemsko zdravljenje uporabljamo v sklopu primarnega zdravljenja ali pri zdravljenju ponovitve bolezni.

5.1 Primarno sistemsko zdravljenje raka jajčnikov, jajcevodov in primarnega peritonealnega seroznega raka v Sloveniji

1. Pooperativna (adjuvantna) kemoterapija po zaključenem kirurškem zdravljenju;
2. Predoperativna (neoadjuvantna) kemoterapija, kateri sledi kirurško zdravljenje;
3. Paliativna kemoterapija z namenom zmanjšanja simptomov bolezni.

Pooperativno (adjuvantno) sistemsko zdravljenje se priporoča pri večini bolnic z epitelijskim rakom jajčnikov (izjema je le karcinom G1, FIGO IA ali IB). Raziskave so pokazale, da največji odstotek kliničnih in patoloških kompletnih odgovorov na zdravljenje dosežemo s kemoterapijo, ki vključuje preparate platine in paklitaksela (42). Običajno bolnice prejmejo 6–8 ciklov kombinacije paklitaksela in karboplatina. Če je aplikacija paklitaksela kontraindicirana,

uporabljamo kombinacijo pegiliranega liposomalnega doksorubicina (PLD) in karboplatina (43).

Pri bolnicah z napredovalo boleznijo (stadiji IIIB, IIIC, IV) poleg kemoterapije uporabljamo tarčno zdravilo (inhibitor VEGF (angl. *vascular endothelial growth factor*)) bevacizumab. Dodatek bevacizumaba k standardni kemoterapiji s paklitakselom in karboplatinom pri bolnicah v prvem zdravljenju raka jajčnikov podaljša preživetje brez ponovitve bolezni za 2–4 mesece (44,45).

Predoperativna (neoadjuvantna) kemoterapija: Če radikalna odstranitev tumorja po mnenju kirurga ni možna oz. bolnice niso sposobne za kirurško zdravljenje, prihaja v poštev zdravljenje z neoadjuvantno kemoterapijo. Vloga in pomen zdravljenja z neoadjuvantno kemoterapijo za zdaj še nista povsem dorečena. Pred kratkim sta bili objavljeni dve raziskavi (46,47), ki sta pokazali, da zdravljenje z neoadjuvantno kemoterapijo v primerjavi s primarno operacijo ni bilo inferiorno. Z neoadjuvantno kemoterapijo je bil dosežen večji delež bolnic, pri katerih je bila dosežena maksimalna citoredukcija, manj je bilo tudi pooperativnih zapletov. Tu uporabljamo enake citostatske sheme kot pri adjuvantnem zdravljenju. Po 3-6 ciklih neoadjuvantne kemoterapije sledi intervalna operacija z namenom maksimalne citoredukcije (po možnosti brez makroskopskega ostanka bolezni), kateri nato sledi še pooperativno sistemsko zdravljenje.

Paliativna kemoterapija se uporablja z namenom lajšanja simptomov bolezni pri bolnicah, ki niso kandidatke za kirurško zdravljenje.

Intraperitonealna kemoterapija ali HIPEC (ang. *heated intraperitoneal chemotherapy*): Gre za novejšo metodo, s katero regionalno hipertermično zdravimo s citostatiki. V primarnem sistemskem zdravljenju se uporablja le izjemoma.

5.2 Sistemsko zdravljenje ponovitve bolezni raka jajčnikov, jajcevodov in primarnega peritonealnega seroznega raka v Sloveniji

Sistemsko zdravljenje predstavlja temeljno zdravljenje makroskopsko vidne ponovitve bolezni (z UZ/CT, RTG ali s kliničnim pregledom). Vrsta sistemskega zdravljenja je odvisna od predhodnega sistemskega zdravljenja in časa, ki je minil od konca primarnega zdravljenja:

1. ponovitev bolezni > 12 mesecev po zaključenem zdravljenju (bolezen občutljiva na platino);
2. ponovitev bolezni 6–12 mesecev po zaključenem zdravljenju (bolezen delno občutljiva na platino);
3. ponovitev bolezni < 6 mesecev od konca primarnega zdravljenja (bolezen odporna na platino);
4. napredovanje bolezni med sistemskim zdravljenjem oz. ponovitev bolezni < 1 mesec od konca primarnega sistemskega zdravljenja (bolezen neobčutljiva na platino).

V Tabeli 2 so prikazane sheme sistemskega zdravljenja, ki jih uporabljamo pri zdravljenju ponovitve bolezni.

Tabela 2: Sistemske zdravljenje ponovitve bolezni

Sistemske zdravljenje ponovitve bolezni	Citostatske sheme +/- bevacizumab*** +/- olaparib****
Bolezen občutljiva na platino (PFI** > 12 mesecev)	PLD* + karboplatin Paklitaksel + karboplatin Gemcitabin + karboplatin Karboplatin
Bolezen delno občutljiva na platino (PFI** 6–12 mesecev)	PLD* + trabectedin Paklitaksel + karboplatin PLD* + karboplatin Gemcitabin karboplatin Karboplatin
Bolezen odporna/neobčutljiva na platino (PFI** < 6 mesecev)	PLD* Gemcitabin Paklitaksel Etoposid Docetaxel Topotekan ...

* PLD – pegiliran liposomalni doksorubicin

** PFI – ang. *platinum free interval*

*** Bevacizumab se lahko doda med ali po končani kemoterapiji, če ni bil dodan v primarnem zdravljenju.

**** Indiciran pri BRCA+, gradus 3 seroznem recidivnem raku kot vzdrževalno zdravljenje po odgovoru na platino, pri PFI več kot 6 mesecev.

Če je bolezen občutljiva na preparate platine, se priporoča zdravljenje s karboplatinom v kombinaciji s PLD, gemcitabinom ali paklitakselom (48-52). Kadar gre za bolezen, ki je delno občutljiva na platino, uporabljamo tudi kombinacijo brez platine (PLD + trabectedin) (53,54). V primeru odpornosti na platino uporabljamo različne druge citostatike (55-57).

Pri ponovitvi bolezni poleg zdravljenja s kemoterapijo uporabljamo tudi zdravilo bevacizumab, vendar samo v primeru, da ga bolnice niso prejele že v sklopu primarnega sistemskega zdravljenja (52,58).

V decembru 2014 je *Evropska agencija za zdravila* izdala dovoljenje za promet za zdravilo Lynparza (olaparib). Olaparib je prvo registrirano zdravilo iz skupine t. i. PARP inhibitorjev. Gre za protein, ki sodeluje pri popravljanju napak v DNA (angl. *poly(ADP-ribose) polymerase*). Zdravilo je indicirano za samostojno vzdrževalno zdravljenje odraslih bolnic z germinalno ali somatsko mutacijo genov BRCA1/2, pri katerih je prišlo do ponovitve slabo diferenciranega seroznega epiteljskega raka jajčnikov, jajcevodov ali primarnega peritonealnega seroznega raka, občutljivega na platino, ki je v popolnem ali delnem odzivu na kemoterapijo na osnovi platine (59). Zdravljenje z zdravilom Lynparza™ je bilo odobreno s strani *Zavoda za Zdravstveno Zavarovanje Slovenije (ZZZS)* z dne 5.2.2016.

Intraperitonealna kemoterapija

Zaradi toksičnosti se izvaja le izjemoma, in sicer pri bolnicah, ki imajo le rak peritoneja z ascitesom brez večjih tumorskih mas. Uporabljamo cisplatin.

HIPEC (ang. heated intraperitoneal chemotherapy)

HIPEC se počasi uveljavlja, če kirurg presodi, da gre pri bolnicah za kirurško makroskopsko odstranljivo ponovitev raka jajčnikov, ki je občutljiv na platino. Indikacija za HIPEC se sprejme na ginekološko-onkološkem konziliju.

Vse trditve so stopnje soglasja 1 ali 2A, drugače je to posebej označeno.

6 Obsevanje pri zdravljenju raka jajčnikov, jajcevodov in primarnega peritonealnega seroznega raka v Sloveniji

Obsevanje pri zdravljenju raka jajčnikov, jajcevodov in primarnega peritonealnega seroznega raka nima tako pomembne vloge kot jo imata kirurško in sistemsko zdravljenje. Obsevanje lahko razdelimo na dopolnilno (adjuvantno) obsevanje, reševalno obsevanje in paliativno obsevanje.

Dopolnilno (adjuvantno) obsevanje

Pri primarnem zdravljenju raka jajčnikov, jajcevodov in primarnega peritonealnega seroznega raka, obsevanja praktično ne uporabljamo več. V preteklosti, pred odkritjem učinkovitih citostatikov, je imelo obsevanje z abdominalno kopeljo vlogo adjuvantnega zdravljenja. Danes so to vlogo prevzeli učinkoviti citostatiki. V trenutno veljavnih priporočilih za zdravljenje raka jajčnikov, jajcevodov in primarnega peritonealnega seroznega raka abdominalna kopel ni sestavni del zdravljenja.

Reševalno obsevanje

Pri lokalizirani ponovitvi ali ostanku bolezni po kirurškem in/ali sistemskem zdravljenju, lahko pri bolnicah v dobri splošni kondiciji uporabljamo reševalno obsevanje z višjo dozo na tumor (60, 61). Na ta način ugodno vplivamo na izboljšanje lokalne kontrole bolezni.

Z uporabo sodobnih tehnik obsevanja (IMRT – intenzitetno modulirajoče obsevanje) zmanjšamo pogostost stranskih učinkov obsevanja in predvsem hujših zapletov (stopnje G3, G4). V nekaterih raziskavah so to tehniko uporabili tudi za obsevanje celega trebuha (abdominalna kopel), s sprejemljivo toksičnostjo (62, 63).

Za uporabo abdominalne kopeli pri ponovitvi ali ostanku bolezni trenutno ni povsem jasnih indikacij (odpornost na preparate platine, mikroskopski ostanek v trebuhu, povišana vrednost CA 125, makroskopski ostanek v trebuhu), zato je odločitev za takšno zdravljenje individualna, omejena na posamične izbrane primere in klinične raziskave (62-64).

Paliativno obsevanje

Paliativno obsevanje največkrat uporabljamo pri razširjeni bolezni predvsem za lajšanje simptomov (65-69). Uporabljamo ga pri krvavitvi iz nožnice, bolečini, povečanih bezgavkah v trebuhu, mediastinumu, zasevkih v glavi, ipd. Paliativni učinek dosežemo z uporabo višjih doz na frakcijo, s čimer lahko hitreje dosežemo učinek zdravljenja in skrajšamo trajanje zdravljenja, kar je ugodno za bolnice v slabši splošni kondiciji.

7 Sledenje po zdravljenju raka jajčnikov, jajcevodov in primarnega peritonealnega seroznega raka v Sloveniji

Prvi dve leti po zaključenem zdravljenju so predvidene kontrole pri ginekologu onkologu na štiri mesece, nato tri leta na šest mesecev in potem enkrat letno. Ob kontrolnem pregledu se običajno opravijo vaginalni in rektalni pregled, ginekološki UZ ter kontrola tumorskega označevalca CA 125 (+/- HE4).

V primeru suma na ponovitev bolezni (klinični pregled sumljiv za ponovitev ali porast vrednosti CA 125) se opravi UZ trebuha oz. CT trebuha +/- MRI medenice +/- PET-CT trebuha, RTG slikanje pljuč, citološki pregled ascitesa oz. sumljivih sprememb.

Vsem bolnicam, ki imajo slabo diferenciran (G3) serozni rak jajčnikov, svetujemo obravnavo v ambulantni za genetsko svetovanje in testiranje, če tega še niso opravile.

8 Redki primeri

8.1 Zdravljenje raka jajčnikov v nosečnosti

Tumorji jajčnika v nosečnosti so večinoma benigni. Ponavadi so to ovarijske ciste, ki jih naključno odkrijemo med ultrazvočnimi rutinskimi pregledi nosečnic. Klinično sliko običajno povzročijo, kadar pride do njihovega predrtja ali pa se zavije njihovo narastišče. Pojavnost tumorjev, ki potrebujejo kirurško zdravljenje, je 1 na 600–1500 nosečnosti. Med njimi je 1–3 % malignomov (70, 71).

Diagnostika in terapija raka rodil v nosečnosti od terapevta terjata težje odločitve, saj zadevata tako mater kot zarodek. Upoštevati in odločiti se je treba o varnosti terapevtskih in diagnostičnih postopkov, morebitni prekinitvi nosečnosti, izjemoma tudi o možnostih metastatske bolezni v posteljici in zarodku. Jasnih smernic za zdravljenje ni, zato se strategijo zdravljenja določa na osnovi objavljenih primerov (mnogokrat z nasprotujočimi se informacijami) ter individualno, upoštevajoč željo nosečnice (72).

V primeru diagnoze raka jajčnikov je treba, razen v stadijih bolezni IA ali IB, bolnico zdraviti s kemoterapijo.

V zgodnjih stadijih bolezni oz. po kirurški odstranitvi vseh z rakom prizadetih tkiv je kemoterapija adjuvantna (sledi po operaciji, po potrebi z odložitvijo do dozorelosti ploda). Če je bolezen napredovala in kirurško ni možno odstraniti vseh tumorskih mas, je zdravljenje neoadjuvantno (kirurško zdravljenje sledi trem ali več ciklusom kemoterapije). Pri tem je treba oceniti vpliv zdravljenja na plod in se odločiti za morebitno prekinitve nosečnosti oz. odložitev zdravljenja.

V primerih **razširjene bolezni (stadij III ali več)** v prvem ali drugem trimestru nosečnosti, zdravljenja ne moremo odlagati. Izjema so nosečnosti na meji preživetja ploda, ko lahko zdravljenje odložimo za teden, mogoče dva. Pri drugih z zdravljenjem začnemo čim prej. Kadar razmere omogočajo popolno odstranitev prizadetih tkiv, to pomeni histerektomijo z adneksi, odstranitev prizadetih tkiv peritoneja, odstranitev celotnega omentuma, slepiča in bezgavk. Če je plod vitalen, predhodno naredimo carski rez (73).

Kadar popolna kirurška odstranitev prizadetih tkiv ni možna, je treba zdravljenje začeti neoadjuvantno. Zaradi visoke verjetnosti prirojenih anomalij je treba nosečnost v prvem trimestru prekiniti oz. bolnico seznaniti s posledicami odložitve zdravljenja in vplivom kemoterapije na plod (74). V primerih nosečnosti v drugem ali tretjem trimestru lahko bolnice zdravimo po protokolih za nenoseče ženske, z ohranjeno nosečnostjo. Čeprav prevladuje mnenje, da kemoterapija plodu v drugem ali tretjem trimestru ne škoduje, je potrebna previdnost. Mnenja o vplivu kemoterapije na plod namreč še vedno slonijo na posameznih primerih (75-77). Če z zdravljenjem dosežemo zmanjšanje bolezni, prezgodnji porod ni indiciran. Vsekakor je treba porod načrtovati v obdobju, ko se funkcija kostnega mozga normalizira (odsotnost nevtropenije).

9 Genetsko svetovanje pri raku jajčnikov, jajcevodov in primarnem peritonealnem seroznem raku v Sloveniji

Trenutno ocenjujemo, da je 10–15 % rakov jajčnikov dednih; pri nosilcih zarodnih mutacij se rak jajčnikov pojavlja v sklopu različnih dednih sindromov (78).

- **Dedni sindrom raka dojk in jajčnikov (najbolj pogost)** (78-81):
 - nosilci mutacij BRCA/2 gena;
 - nepopolna penetranca gena (tveganje za pojav raka jajčnikov: 30–50 % pri BRCA1, 20–40 % pri BRCA2);
 - zgodnejše zbolevanje (pojav bolezni 10–15 let prej).
- **Dedni nepolipozni sindrom raka debelega črevesa in danke (HNPCC oz. sindrom Lynch)** (82):
 - nosilci mutacij MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM gena;
 - tveganje za pojav raka jajčnikov 10–12 %.
- **Nekateri drugi redki dedni sindromi** (82):
 - **sindrom Peutz-Jeghers** (dedna črevesna polipoza):
 - nosilci mutacij STK11 gena;
 - nevarnost za pojav raka jajčnikov 18–21 %;
 - povezan z večjo pojavnostjo z redkim, ampak benignim tumorjem jajčnikov – SCTAT (ang. *sex cord tumors with annular tubules*).

■ **sindrom Li-Fraumeni (81):**

- nosilci mutacij p53 gena;
- večje tveganje za pojav raka jajčnikov.

■ **Nosilci mutacij na drugih genih: CHEK2, RAD51, BRIP1, PALB2 ...:**

- večje tveganje za pojav raka jajčnikov.

Klinična obravnava (78-83):

1. Pri ženskah z dokazano mutacijo:

- priporočeni pregledi na 6 mesecev z ginekološkim UZ in kontrolo CA 125 (s pričetkom med 30.–35. letom starosti) (79-82);
- preventivna kirurgija (tubektomija in ovariektomija pri ženskah po 40. letu starosti oz. po zaključku rodne dobe); pri ženskah mlajših od 40 let je trenutno klinično priporočilo (konsenz strokovnjakov) tubektomija po končani reprodukciji, nato ovariektomija pri 50 letih (79-81).

2. Pri vseh ženskah z že znano boleznijo (ovarij, tube, PPSC) se priporoča onkološko genetsko svetovanje (78).

3. Na populacijskem nivoju: po mnenju združenja *American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Gynecologic Practice* resekcija jajcevodov lahko pomaga pri preprečevanju raka jajčnikov tudi v populaciji žensk, ki nimajo dokazane genetske obremenitve (83).

Pri načrtovanju kirurškega posega v medenici zaradi benignih vzrokov se zato priporoča posvet o tveganju in pričakovani dobrobiti sočasne preventivne

odstranitve jajcevodov. Za zdaj svetujejo, naj se stopnja invazivnosti operativnega posega zaradi tega ne zviša oz. naj kirurgi ostanejo pri načrtovanem minimalno invazivnem pristopu; dodatna odstranitev jajcevodov tako ne bo zvišala tveganja za zaplete oz. bo poseg enako varen. Laparoskopska odstranitev jajcevodov je glede kontraceptivnega učinka enako učinkovita kot laparoskopska sterilizacija, vendar v tem primeru rekanalizacija ni možna. Za ocenjevanje učinka odstranitve jajcevodov pri preprečevanju raka jajčnikov so potrebne kontrolirane randomizirane študije.

10 Viri

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11. In. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2013.
2. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer* 2013; 49: 1374-403.
3. Zadnik V, Primic Žakelj M. SLORA. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana; 2010. [Citirano 2015 Sep 15]. Dosegljivo na: www.slora.si
4. De Angelis R, Sant M, Coleman MP, Francisci S, Baili P, Pierannunzio D et al. Cancer survival in Europe 1999–2007 by country and age: results of EUROCARE-5 — a population-based study. *Lancet Oncol*. 2014; 15: 23-34.
5. Primic-Žakelj M, Zadnik V, Žagar T et al. Preživetje bolnikov z rakom v Sloveniji 1991-2005. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Register raka RS, 2009.
6. Stewart BW, Wild CP, eds. World Cancer Report 2014. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2014.
7. Permuth-Wey J, Sellers TA. Epidemiology of ovarian cancer. *Methods Mol Biol*. 2009; 472: 413-37.
8. Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington S, Young RH, eds. WHO Classification of tumours of female reproductive organs. 4th Edition. Lyon France: IARC Press; 2014. WHO Classification of tumors.
9. McCluggage G. Datasets for the histopathological reporting of neoplasms of the ovaries and fallopian tubes and primary carcinomas of the peritoneum (3rd edition). The royal College of Pathologists. 2010 Sep.
10. Prat J, FIGO Committee on Gynecologic Oncology (2014). Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *Int J Gynaecol Obstet* 124:1-5
11. Prat J. Ovarian carcinomas: five distinct diseases with different origins, genetic alterations, and clinicopathological features. *Virchows Arch*. 2012; 460:237-249.
12. Clarke BA, Gilks B. Ovarian carcinoma: Recent Developments in Classification of tumor histological subtype. *Canadian Journal of Pathology*. 2011; 33-41.
13. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti I, eds. American Joint Committee on Cancer (AJCC) Cancer Staging Manual, 7th Edition. Springer: New York; 2011.
14. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind CH, eds. International Union Against Cancer (UICC): TNM Classification of Malignant Tumors, 7th Edition. Wiley-Blackwell: Oxford; 2009.
15. Movahedi Lankarani S, Baker PM, Gilks B, Soslow RA, Otis CN, Oliva E. Protocol for the examination of specimens from patients with carcinoma of the ovary. College of American pathologists. 2015 Aug.
16. Crum CP, Drapkin R, Miron A, et al. The distal fallopian tube: a new model for pelvic serous carcinogenesis. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2007; 19:3-9.
17. Therapies ED. *Ovarian Cancer*. 1995;65(Figure 1):102–72.
18. Jacobs I. A risk of malignancy index incorporating CA 125, ultrasound and menopausal status for the accurate preoperative diagnosis of ovarian cancer. *Br J Obs Gynaecol*. 1990;10(97):922–9.
19. Crispens MA. *Ovarian Cancer*. 2014;
20. Moore RG, Jabre-Raughley M, Brown AK, Robison KM, Miller MC, Allard WJ, et al. Comparison of a novel multiple marker assay vs the Risk of Malignancy Index for the prediction of epithelial ovarian cancer in patients with a pelvic mass. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. Elsevier Inc.; 2010;203(3):228.e1–228.e6. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002937810003625>
21. Skates SJ. Ovarian cancer screening: development of the risk of ovarian cancer algorithm (ROCA) and ROCA screening trials. *Int J Gynecol Cancer* [Internet]. 2012;22 Suppl 1(Suppl 1):S24–6. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3572791&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
22. Nunes N, Ambler G, Foo X, Naftalin J, Widschwendter M, Jurkovic D. Use of IOTA simple rules for diagnosis of ovarian cancer: meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* [Internet]. 2014;44(5):503–14. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/uog.13437>
23. Bristow RE, Smith A, Zhang Z, Chan DW, Crutcher G, Fung ET, et al. Gynecologic Oncology Ovarian malignancy risk stratification of the adnexal mass using a multivariate index assay ☆. *Gynecol Oncol* [Internet]. Elsevier B.V.; 2013;128(2):252–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2012.11.022>
24. Visintin I, Feng Z, Longton G, Ward DC, Alvero a. B, Lai Y, et al. Diagnostic Markers for Early Detection of Ovarian Cancer. *Clin Cancer Res* [Internet]. 2008;14(4):1065–72. Available from: <http://clincancerres.aacrjournals.org/cgi/doi/10.1158/1078-0432.CCR-07-1569>
25. Jacob F, Meier M, Caduff R, Goldstein D, Pochechueva T, Hacker N, et al. Gynecologic Oncology No benefit from combining HE4 and CA125 as ovarian tumor markers in a clinical setting. *Gynecol Oncol* [Internet]. Elsevier Inc.; 2011;121(3):487–91. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2011.02.022>
26. Chudecka-Głaz AM. ROMA, an algorithm for ovarian cancer. *Clin Chim Acta* [Internet].

- 2015;440:143–51. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0009898114005208>
27. Hoskins WJ, McGuire WP, Brady MF, Homesley HD, Creasman WT, Berman M, et al. The effect of diameter of largest residual disease on survival after primary cytoreductive surgery in patients with suboptimal residual epithelial ovarian carcinoma. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 1994; 170(4):974-9. discussion 9-80.
 28. Inciura A, Simavicius A, Juozaityte E, Kurtinaitis J, Nadisauskiene R, Svedas E, et al. Comparison of adjuvant and neoadjuvant chemotherapy in the management of advanced ovarian cancer: a retrospective study of 574 patients. *BMC Cancer*. 2006; 6:153.
 29. Brislow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, Trimble EL, Montz FJ. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *J Clin Oncol*. 2002; 20(5): 1248-59.
 30. Young RC, Decker DG, Wharton JT, Piver MS, Sindelar WF, Edwards BK, et al. Staging laparotomy in early ovarian cancer. *Jama*. 1983; 250(22):3072-6.
 31. Le T, Faught W, Hopkins L, Fung Kee Fung M. Primary chemotherapy and adjuvant tumor debulking in the management of advanced-stage epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2005; 15(5):770~5.
 32. Munnell EW. The changing prognosis and treatment in cancer of the ovary. A report of 235 patients with primary ovarian carcinoma 1952-1961. *Am J Obstet Gynecol*. 1968 Mar 15;100(6):790-805.
 33. Griffiths CT. Surgical resection of tumor bulk in the primary treatment of ovarian carcinoma. National Cancer Institute monograph. 1975; 42:101-4.
 34. du Bois A, Reuss A, Pujade-Lauraine E, Harter P, Ray-Coquard I, Pfisterer J. Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials: by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO). *Cancer*. 2009;115(6):1234-44.
 35. Eisenhauer EL, Abu-Rustum NR, Sonoda Y, Aghajanian C, Barakat RR, Chi DS. The effect of maximal surgical cytoreduction on sensitivity to platinum-taxane chemotherapy and subsequent survival in patients with advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2008; 108(2):276-81.
 36. Heintz AP, Odicino F, Maisonneuve P, et al: Carcinoma of the ovary, FIGO 6th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer, *Int J Gynaecol Obstet* 95(Suppl 1):S161-S192, 2006.
 37. de Jong D, Eijkemans MJ, Lie Fong S, Gerestein CG, Kooi GS, Baalbergen A, et al. Preoperative predictors for residual tumor after surgery in patients with ovarian carcinoma. *Oncology*. 2007;72(5-6):293-301. [PubMed: 18198490]
 38. Hauspy J, Covens A. Cytoreductive surgery for recurrent ovarian cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2007;19(1):15-21. Review
 39. Berek JS, Bertelsen K, du Bois A, Brady MF, Carmichael J, Eisenhauer EA, et al. Advanced epithelial ovarian cancer: 1998 consensus statements. *Ann Oncol*. 1999;10 Suppl 1:87-92.
 40. Harter P, du Bois A, Hahmann M, Hasenburg A, Burges A, Loibl S, et al. Surgery in recurrent ovarian cancer: the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO) DESKTOP OVAR trial. *Ann Surg Oncol*. 2006;13(12):1702-10.
 41. Gadducci A, Cosio S. Surveillance of patients after initial treatment of ovarian cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2009;71(1):43-52.
 42. Du Bois AD, Lück HJ, Meier W, et al. A randomized clinical trial of cisplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel as first-line treatment of ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2003;95(17):1320-29.
 43. Lawrie TA, Rabbie R, Thoma C, et al. Pegylated liposomal doxorubicin for first-line treatment of epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;10:CD010482.
 44. Burger RA, Brady MF, Bookman MA, et al. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2011;365(26):2473-83.
 45. Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, et al. A Phase 3 Trial of Bevacizumab in Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2011;365(26):2484-96.
 46. Vergote I, TropéCG, Amant F, et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2010;363(10):943.
 47. Kehoe S, et al. Chemotherapy or Upfront Surgery for Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer: Results from the MRC CHORUS trial. *J Clin Oncol*. 2013;31(Suppl): Abstract 5500.
 48. Parmar MK, Ledermann JA, Colombo N, et al. Paclitaxel plus platinum-based chemotherapy versus conventional platinum-based chemotherapy in women with relapsed ovarian cancer: the ICON4/AGO-OVAR-2.2 trial. *Lancet*. 2003;361(9375):2099.
 49. Pfisterer J, Plante M, Vergote I, et al. Gemcitabine plus carboplatin compared with carboplatin in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: an intergroup trial of the AGO-OVAR, the NCIC CTG, and the EORTC GCG. *J Clin Oncol*. 2006 Oct 10;24(29):4699-707. Epub 2006 Sep 11.
 50. Pujade-Lauraine E, Wagner U, Aavall-Lundqvist E, et al. Pegylated liposomal Doxorubicin and Carboplatin compared with Paclitaxel and Carboplatin for patients with platinum-sensitive ovarian cancer in late relapse. *J Clin Oncol*. 2010 Jul 10;28(20):3323-9.

51. Wagner U, Marth C, Largillier R, et al. Final overall survival results of phase III GCG CALYPSO trial of pegylated liposomal doxorubicin and carboplatin vs paclitaxel and carboplatin in platinum-sensitive ovarian cancer patients. *Br J Cancer*. 2012 Aug;107(4):588-91. Epub 2012 Jul 26.
52. Aghajanian C, Blank SV, Goff BA, et al. OCEANS: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. *J Clin Oncol*. 2012 Jun 10;30(17):2039-45. doi: 10.1200/JCO.2012.42.0505. Epub 2012 Apr 23.
53. Monk BJ, Herzog TJ, Kaye SB, et al. Trabectedin plus pegylated liposomal Doxorubicin in recurrent ovarian cancer. *J Clin Oncol*. 2010 Jul 1;28(19):3107-14.
54. Poveda A, Vergote I, Tjulandin S, et al. Trabectedin plus pegylated liposomal doxorubicin in relapsed ovarian cancer: outcomes in the partially platinum-sensitive (platinum-free interval 6-12 months) subpopulation of OVA-301 phase III randomized trial. *Ann Oncol*. 2011 Jan;22(1):39-48.
55. Gynecologic Oncology Group, Markman M, Blessing J, et al. Phase II trial of weekly paclitaxel (80 mg/m²) in platinum and paclitaxel-resistant ovarian and primary peritoneal cancers: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol*. 2006 Jun;101(3):436-40.
56. Gordon AN, Tonda M, Sun S, et al. Long-term survival advantage for women treated with pegylated liposomal doxorubicin compared with topotecan in a phase 3 randomized study of recurrent and refractory epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2004 Oct;95(1):1-8.
57. Mutch DG, Orlando M, Goss T, et al. Randomized phase III trial of gemcitabine compared with pegylated liposomal doxorubicin in patients with platinum-resistant ovarian cancer. *J Clin Oncol*. 2007 Jul 1;25(19):2811-8.
58. Pujade-Lauraine E, Hilpert F, Weber B, et al. AURELIA: A randomized phase III trial evaluating bevacizumab (BEV) plus chemotherapy (CT) for platinum (PT)-resistant recurrent ovarian cancer (OC). *J Clin Oncol* 30, 2012 (suppl; abstr LBA5002[^]).
59. Ledermann J, Harter P, Gourley C, et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2014;15: 852-61.
60. Yahara K, Ohguri T, Imada H, Yamaguchi S, Kawagoe T, Matsuura Y, Hachisuga T, Korogi Y. Epithelial ovarian cancer: definitive radiotherapy for limited recurrence after complete remission had been achieved with aggressive front-line therapy. *J Radiat Res* 2013; 54, 322-9.
61. Brown AP, Jhingran A, Klopp AH, Schmeler KM, Ramirez PT, Eifel PJ. Involved-field radiation therapy for locoregionally recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2013; 130, 300-5.
62. Rochet N, Kieser M, Sterzing F, Krause S, Lindel K, Harms W, Eichbaum MH, Schneeweiss A, et al. Phase II study evaluating consolidation whole abdominal intensity-modulated radiotherapy (IMRT) in patients with advanced ovarian cancer stage FIGO III - The OVAR-IMRT-02 Study. *BMC Cancer* 2011; 28:11:41.
63. Shetty UM, Shankar S, Engineer R, Chopra S, Gupta S, Maheshwari A, Kerkar R, Shrivastava SK. Image-guided intensity-modulated whole abdominal radiation therapy in relapsed epithelial ovarian cancers: A feasibility study. *J Can Res Ther* 2013; 9: 17-21.
64. Sorbe B. Consolidation treatment of advanced (FIGO stage III) ovarian carcinoma in complete surgical remission after induction chemotherapy: A randomized, controlled, clinical trial comparing whole abdominal radiotherapy, chemotherapy, and no further treatment. *Int J Gynecol Cancer* 2003; 13: 278-86.
65. Choan E, Quon M, Gallant V, Samant R. Effective palliative radiotherapy for symptomatic recurrent or residual ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2006; 102: 204-209.
66. Firat S, Erickson B. Selective irradiation for the treatment of recurrent ovarian carcinoma involving the vagina or rectum. *Gynecol Oncol* 2001; 80: 213-220.
67. Corn BW, Lanciano RM, Boente M, Hunter WM, Ladazack J, Ozols RF. Recurrent ovarian cancer. Effective radiotherapeutic palliation after chemotherapy failure. *Cancer* 1994; 74: 2979-2983.
68. Tinger A, Waldron T, Peluso N, Katin MJ, Dosoretz DE, Blitzer PH, Rubenstein JH, Garton GR, et al. Effective palliative radiation therapy in advanced and recurrent ovarian carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51: 1256-1263.
69. Teckie S, Makker V, Tabar V, Alektiar K, Aghajanian C, Hensley M, Beal K. Radiation therapy for epithelial ovarian cancer brain metastases: clinical outcomes and predictors of survival. *Radiat Oncol* 2013; 8: 36.
70. Sayar H, Lhomme C, Verschraegen CF. Malignant adnexal masses in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2005; 32: 569-93.
71. Leiserowitz GS, Xing G, Cress R, Brahmabhatt B, Dalrymple JL, Smith LH. Adnexal masses in pregnancy: how often are they malignant? *Gynecol Oncol* 2006; 101: 315-21.
72. Zanotti KM, Belinson JL, Kennedy AW. Treatment of gynecologic cancers in pregnancy. *Semin Oncol* 2000; 27: 686-98.
73. Morice P, Uzan C, Gouy S, Verschraegen C, Haie-Meder C. Gynaecologic cancers in pregnancy. *Lancet* 2012; 379: 558-69.

74. Cardonick E, Iacobucci A. Use of chemotherapy during human pregnancy. *Lancet Oncol* 2004; 5: 283-91.
75. Mantovani G, Mais V, Parodo G, Carrucciu GM. Use of chemotherapy for ovarian cancer during human pregnancy: A case report and literature review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2007; 131: 238-9.
76. Ranade RG, Ranade SR, Mane VA. A case of pregnancy with epithelial ovarian carcinoma. *J Obstet Gynecol India* 2006; 56: 446-8.
77. Modares Gilani M, Karimi Zarchi M, Behtash N, Ghaemmaghami F, Mousavi AS, Behnamfar F. Preservation of pregnancy in a patient with advanced ovarian cancer at 20 weeks of gestation: case report and literature review. *Int J Gynecol Cancer* 2007; 17: 1140-3
78. SGO Clinical Practice Statement: Genetic Testing for Ovarian Cancer [internet] Society of Gynecologic Oncology [citirano 2015 24 Sept] Dosegljivo na <https://www.sgo.org/clinical-practice/guidelines/genetic-testing-for-ovarian-cancer/>
79. Onkološki inštitut Ljubljana: Genetsko svetovanje [internet] [citirano 2015 24 Sept] Dosegljivo na http://www.onko-i.si/si/dejavnosti/zdravstvena_dejavnost/skupne_zdravstvene_dejavnosti/genetsko_svetovanje/
80. Smernice zdravljenja raka dojk, Ljubljana, Onkološki inštitut Ljubljana, 2014. Dosegljivo na http://www.onko-i.si/uploads/media/Smernice_diagnostike_in_zdravljenja_raka_dojk_2014.pdf
81. Genetic/familial high risk assessment: breast and ovarian, V.I.2015, NCCN Clinical Practice guidelines in Oncology
82. Genetic/familial high risk assessment: Colorectal, V.I.2015, NCCN Clinical Practice guidelines in Oncology
83. Salpingectomy for ovarian cancer prevention. Committee Opinion No. 620. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2015;125:279–81.

11 Priporočene spletne strani

[Http://www.onko-i.si/dejavnosti/zdravstvena_dejavnost/smernice_in_klinicne_poti/smernice/](http://www.onko-i.si/dejavnosti/zdravstvena_dejavnost/smernice_in_klinicne_poti/smernice/)

[Http://www.slora.si/](http://www.slora.si/)

[Http://www.nccn.org/](http://www.nccn.org/)

[Http://globocan.iarc.fr/](http://globocan.iarc.fr/)

[Http://www.esgo.org](http://www.esgo.org)

[Http://www.esgo.org/Pages/default.aspx](http://www.esgo.org/Pages/default.aspx)

[Http://www.eacr.org/](http://www.eacr.org/)

[Http://www.ebcog.org/](http://www.ebcog.org/)

[Http://www.esmo.org/](http://www.esmo.org/)

[Http://www.cancerworld.org/Home.html](http://www.cancerworld.org/Home.html)

[Http://www.essoweb.org/eursso/](http://www.essoweb.org/eursso/)

[Http://groups.eortc.be/gcg/](http://groups.eortc.be/gcg/)

[Http://www.gcig.igcs.org/](http://www.gcig.igcs.org/)

[Http://www.iffs-reproduction.org/](http://www.iffs-reproduction.org/)

[Http://www.igcs.org/](http://www.igcs.org/)

[Http://www.sgo.org/](http://www.sgo.org/)

[Http://www.e-f-c.org/](http://www.e-f-c.org/)

[Http://www.ifcpc.org/index.asp](http://www.ifcpc.org/index.asp)

[Http://codes.iarc.fr/topography/C56](http://codes.iarc.fr/topography/C56)

<http://www.radiologyassistant.nl>

12 Prilogi

Priloga 1. TNM* in FIGO** stadiji - Epitelijski rak jajčnikov/primarni peritonealni rak/rak jajcevodov.

FIGO	TNM	
I	T1	Omejena rast tumorja na jajčnika
IA	T1a	Tumor omejen na en jajčnik (kapsula intaktna) ali jajcevod, tumorja ni na površini jajčnika ali jajcevoda, brez malignih celic v ascitesu ali peritonealnem izpirku
IB	T1b	Tumor omejen na oba jajčnika (kapsula intaktna) ali jajcevoda, tumorja ni na površini jajčnika ali jajcevoda, brez malignih celic v ascitesu ali peritonealnem izpirku
IC		Tumor omejen na en ali oba jajčnika ali jajcevoda, ter ena izmed naslednjih možnosti:
IC1	T1c1	Kontaminacija ob kirurškem posegu
IC2	T1c2	Ruptura kapsule pred operacijo ali tumor na površini jajčnika ali jajcevoda
IC3	T1c3	Maligne celice v ascitesu ali peritonealnem izpirku
II	T2	Omejena rast tumorja na enem ali obeh jajčnikih ali jajcevodih s širjenjem v medenico ali primarni peritonealni rak
IIA	T2a	Širjenje in/ali zasevki v/na maternici in/ali jajcevodih in/ali jajčnikih
IIB	T2b	Širjenje na ostala intraperitonealna tkiva medenice
III	T1/T2-N1	Tumor omejen na en ali oba jajčnika ali jajcevoda ali primarni peritonealni rak, s citološko ali histološko potrjenimi peritonealnimi zasevki zunaj medenice in/ali zasevki v retroperitonealnih bezgavkah
IIIA1		Samo pozitivne retroperitonealne bezgavke (citološko ali histološko potrjene)
IIIA1(i)		Zasevki velikosti do 10 mm v največjem premeru
IIIA1(ii)		Zasevki velikosti večji od 10 mm v največjem premeru
IIIA2	T3a2-N0/N	Mikroskopski peritonealni zasevki zunaj medenice, z ali brez pozitivnih retroperitonealnih bezgavk
IIBB	T3b-N0/N1	Makroskopski peritonealni zasevki zunaj medenice velikosti do 2 cm, z ali brez zasevkov v retroperitonealnih bezgavkah
IIIC	T3c-N0/N1	Makroskopski peritonealni zasevki zunaj medenice velikosti več kot 2 cm, z ali brez zasevkov v retroperitonealnih bezgavkah (vključuje širitev tumorja na kapsulo jeter in vranice brez zajetosti parenhima)
IV	vsi T, vsi N, M1	Oddaljeni zasevki (izključeni peritonealni zasevki)
IVA		Plevralni izliv s pozitivno citologijo
IVB		Parenhimske metastaze in metastaze v organih izven trebušne votline (vključuje ingvinalne bezgavke in bezgavke zunaj trebušne votline)

* TNM 7. izdaja, 2009

** FIGO, 2014

Priloga 2. Radiološka diagnostika tumorjev jajčnika

Spremembe na jajčnikih so običajno naključno odkrite s transvaginalno ultrazvočno preiskavo. V primeru, da spremembe ne moremo natančno opredeliti, nam preiskava z magnetno resonanco (MR) lahko poda dodatne informacije. Za oceno razširjenosti maligne bolezni je najbolj primerna preiskava z računalniško tomografijo s kontrastnim sredstvom (CT s KS).

Ultrazvočna preiskava

Spremembe jajčnikov so najbolj pogosto odkrite naključno ob ginekološkem pregledu s transvaginalnim ultrazvočnim pregledom. Kljub dejstvu, da je večina sprememb benigne narave, je na podlagi izgleda večkrat težko opredeliti naravo spremembe. Najprej je potrebno opredeliti, če vidna sprememba pripada jajčniku oz. leži izven njega. Potrebno je razlikovati med solidnimi in cističnimi spremembami, pri cističnih spremembah pa je potrebno razlikovati med enostavnimi cistami, kompleksnimi cistami in cističnimi spremembami s solidnimi vključki. Enostavna cista ima ultrazvočno tanko steno, posteriorno akustično senco in nima notranjih odbojev. V njej ni prisotnih solidnih vključkov ali doplerjevih signalov. Enostavne ciste so najpogosteje vidne pri premenopavznih ženskah, in predstavljajo t. i. folikularne ciste, pri pomenopavznih ženskah lahko v manjšem odstotku predstavljajo benigni cistadenom. Pri enostavnih cistah nad velikostjo 5 cm se priporočajo letne kontrole, nad velikostjo 7 cm pa je potrebna dodatna radiološka diagnostika, na primer preiskava z magnetno resonanco.

Kadar so v cistah prisotne pregrade, neenakomerne zadebelitve pregrad (>3 mm), nodularne zadebelitve, solidne komponente (vegetacije) ali znaki doplerske prekrvavitve, moramo pomisliti na maligno alteracijo. V teh primerih je potrebna nadaljna radiološka diagnostika.

Potrebno je poudariti, da ima transvaginalna ultrazvočna preiskava svoje omejitve. Organi medenice so vidni samo do določene globine, pri spremenjenih anatomskih razmerah, npr. večji miomi ali meteorizem ne prikažemo celotnih rodil, saj le ti delno ležijo izven vidnega polja transvaginalne sonde.

Ultrazvočna preiskava je široko dostopna, hitro izvedljiva in relativno poceni. Pri tej preiskavi ni škodljivega rentgenskega sevanja. Preiskava je odvisna od preiskovalca in njegove izkušnosti. Ultrazvočna preiskava ni primerna metoda za zamejitev bolezni.

Magnetnoresonančna preiskava

Preiskava z MR je odlična metoda za oceno sprememb v medenici. Poda nam natančne podatke o organih male medenice: o maternici, jajčnikih, sečnem mehurju, bezgavkah, prisotnosti patoloških sprememb v njih, ipd. Sama izvedba preiskave (protokol) je odvisna od zastavljenega vprašanja oz organa, ki ga preiskujemo. Potrebno je natančno opredeliti klinično vprašanje. Za oceno prekrvavitve oz. obarvanja vedno uporabimo paramagnetno intravensko kontrastno sredstvo. Pri MR preiskavi lahko zanesljivo opredelimo benigne spremembe in tako prihranimo nepotrebne kirurške posege.

Najpogostejši tumorji jajčnikov so epiteljski. Običajno so cistični (eno ali multilokularni). Kadar vidimo neenakomerno zadebljene pregrade (debeline več kot 3 mm), solidne vključke ali področja nodularnega obarvanja (enako kot pri ultrazvočni preiskavi), moramo pomisliti na maligno alteracijo.

Tumorji jajčnikov, ki izhajajo iz germinalnih celic (zreli ali nezreli teratom) vsebujejo predele maščobe, ki jo pri preiskavi z MR lahko prepoznamo. Področja kalcinacij lažje ocenimo s CT preiskavo. V maligno spremenjenih teratomih običajno vidimo kompleksne cistične mase s solidnimi vključki.

Tumorske formacije, ki izhajajo izven jajčnikov, so bolj verjetno benigne narave: izven maternice ležeči miomi, peritonealne inkluzijske ciste, endometriomi, hidrosalpinksi.

Preiskava z MR nam pove natančno lego, velikost in pripadnost tumorja. Glede na izgled lahko ocenimo, ali gre za benigne, *border line* ali maligno spremenjene tumorje. Opredelimo lahko tudi odnos oz. vraščanje v sosednje organe. Prisotnost ascitesa, patološko spremenjene bezgavke, področja nekroze in peritonealni depoziti so znaki, ki nam govorijo o malignosti spremembe.

Računalniška tomografija s kontrastnim sredstvom

S CT preiskavo s KS prikažemo celoten trebuh in prsni koš. Natančno lahko ocenimo razširjenost bolezni. Poleg tega lahko izključimo tudi drugo patologijo. Preiskava je pomembna za odločitev o načrtovanju zdravljenja in spremljanje učinka terapije.

Preiskava mora biti opravljena z aplikacijo intravenskega kontrastnega sredstva v portalni fazi opacifikacije (60-90 sekund po intravenski aplikaciji KS). Zajemati mora celoten trebuh in vsaj pljučne baze. Za oceno prizadetosti črevesja se priporoča predhodna uporaba peroralnega razredčenega KS ali vode. Ker je za načrtovanje zdravljenja pomemben stadij bolezni, moramo v CT izvidu opisati:

- velikost, morfološko, prizadetost ovarijev (eno- ali obojestransko) in prisotnost malignih sprememb
- prizadetost maternice, mehurja, vraščanje v steno črevesja in medenično steno
- prisotnost komplikacij, kot so hidronefroza, obstrukcija črevesja, ali venska tromboza
- prisotnost in količino ascitesa v mali medenici in v zgornjem delu trebuha
- zadebelitev omentuma, infiltracijo mezenterija
- prisotnost peritonealnih depozitov in njihovo velikost

- prisotnost in velikost patološko spremenjenih bezgavk, ki prečno merijo več kot 1 cm, opisati je potrebno njihovo lokalizacijo
- prisotnost bezgavk v kardiofreničnem kotu, ki merijo več kot 0,5 cm
- prizadetost ligamentov zgornjega abdomna: hepato-gastrični, gastro-splenični, spleno-količni ligament
- površino jeter in parenhimsko prizadetost jeter in vranice
- infiltracijo v trebušno steno
- prisotnost in količino plevralnega izliva
- določiti stadij stadij po FIGO/TNM klasifikaciji

Povzetek:

Naključno najdene spremembe na jajčnikih so tako pri premenopavznih, kot tudi pri pomenopavznih ženskah večinoma benigne narave. Ultrazvočna preiskava je običajno prva preiskava, s katero spremembo najdemo in opredelimo. Za natančnejši prikaz sprememb v medenici, ki jih z ultrazvočno preiskavo ne vidimo, je primerna MR preiskava. CT preiskava je najbolj primerna za oceno razširjenosti sprememb in potrebna za odločitev o načrtovanju zdravljenja.

Viri

1. Iyer VR, Lee SI. MRI, CT, and PET/CT for ovarian cancer detection and adnexal lesion characterization. *AJR Am J Roentgenol.* 2010;194(2):311-21.
2. Nicolet V, Carignan L, Bourdon F, Prosmanne O. MR imaging of cervical carcinoma: a practical staging approach. *Radiographics.* 2000;20(6):1539-49.
3. Spencer JA, Forstner R, Cunha TM, Kinkel K, Sub-Committee EFI. ESUR guidelines for MR imaging of the sonographically indeterminate adnexal mass: an algorithmic approach. *Eur Radiol.* 2010;20(1):25-35.
4. Forstner R, Sala E, Kinkel K, Spencer JA. ESUR guidelines: ovarian cancer staging and follow-up. *Eur Radiol.* 2010;20(1):2773-80.
5. <http://www.radiologyassistant.nl>



917896191599804



917896161071936



ONKOLOŠKI
INŠTITUT
LJUBLJANA

INSTITUTE
OF ONCOLOGY
LJUBLJANA

ZDRUŽENJE ZA
GINEKOLOŠKO ONKOLOGIJO,
KOLPOSKOPIJO IN CERVICALNO PATOLOGIJO
- SZD

