

Tina Pavlin¹, Eva Drmota², Nina Kovačević³, Sebastjan Merlo⁴

Paraaortna in pelvična limfadenektomija pri začetnem epitelijem raku jajčnikov

Para-aortic and Pelvic Lymphadenectomy in Early-stage Epithelial Ovarian Cancer

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: epitelijemski rak jajčnikov, paraaortna limfadenektomija, pelvična limfadenektomija, pooperativna kemoterapija, zamejitven poseg

Epitelijemski rak jajčnikov je najpogostejši ginekološko-onkološki vzrok smrti pri ženskah. Zaradi neznačilne simptomatike je v 75 % odkrit v napredovali stopnji bolezni. Slikovna diagnostika ne zagotavlja ustrezne zanesljivosti za oceno obsega bolezni. Kot varna diagnostična metoda se je izkazala diagnostična laparoskopija. Zdravljenje začetnega stadija raka jajčnikov je kirurško in zajema histerektomijo z obojestransko adneksotomijo, omentektomijo, biopsijo potrebušnice (peritoneja) ter pelvično in paraaortno limfadenektomijo. Pelvična in paraaortna limfadenektomija sodita med zamejitvene posege z višjo stopnjo obolevnosti zaradi večjega deleža pooperativnih zapletov. Pri določenih histoloških tipih, stopnjah diferenciacije, prisotnosti ascitesa in obojestranskih adneksalnih tumorjev obstaja večja verjetnost zasevkov v bezgavkah. Izvedba sistematične limfadenektomije glede na podatke iz literature zmanjša možnost ponovitve bolezni in izboljša preživetje. Dopolnilno sistemsko zdravljenje pri najugodnejšem zamejitvenem posegu ne pripomore k boljšemu preživetju, smiselno pa je pri bolnicah, ki imajo višjo stopnjo diferenciacije ali nimajo opravljene zamejitvene operacije bezgavk. V članku podrobneje preučimo smiselnost pelvične in paraaortne limfadenektomije ter kirurške tehnike, dejavnike tveganja za zasevke v bezgavkah, operativne zaplete ob posegu in preživetje pri bolnicah z limfadenektomijo pri začetnem raku jajčnikov.

ABSTRACT

KEY WORDS: epithelial ovarian cancer, pelvic lymphadenectomy, paraaortic lymphadenectomy, post-operative chemotherapy, cytoreductive procedure

Epithelial ovarian carcinoma is the main gynaecological-oncological cause of death for women. Due to unspecific symptoms, 75% of cases are discovered in the advanced stage

¹ Tina Pavlin, dr. med., Sektor za internistično onkologijo, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; tinapavlin.6@gmail.com

² Eva Drmota, dr. med., Bolnišnica za ženske bolezni in porodništvo Postojna, Prečna ulica 4, 6230 Postojna

³ Doc. dr. Nina Kovačević, dr. med., Oddelek za ginekološko onkologijo, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; Katedra za ginekologijo in porodništvo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

⁴ Doc. dr. Sebastjan Merlo, dr. med., Oddelek za ginekološko onkologijo, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; Katedra za ginekologijo in porodništvo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

of the disease. Imaging techniques have not been proven reliable enough to assess the extent of the disease. On the other hand, diagnostic laparoscopy presents as a safe diagnostic method. The treatment of early-stage ovarian cancer is surgical and includes a hysterectomy with bilateral adnexectomy, an omentectomy, a biopsy of the peritoneum with a pelvic and paraaortic lymphadenectomy. Pelvic and paraaortic lymphadenectomy are cytoreductive procedures with higher morbidity due to a higher number of postoperative complications. Specific histological types, grade, presence of ascites and bilateral adnexal tumours have a higher probability of metastasis in the lymph nodes. Based on literature, systematic lymphadenectomy reduces the possibility of disease recurrence and improves overall survival. Additional systemic therapy with optimal cytoreductive operation does not contribute to a better overall survival, nevertheless, it is a good treatment option for patients with a higher disease grade or patients who did not receive a cytoreductive operation of the lymph nodes. In the article, we review the usefulness of a pelvic and paraaortic lymphadenectomy and different surgical techniques, the risk factors for lymph node metastasis, operative complications, and the survival of patients receiving pelvic and paraaortic lymphadenectomy.

UVOD

Rak jajčnikov je peti najpogostejši rak in četrti najpogostejši vzrok smrti pri ženskah (1). V Sloveniji je invazivni rak jajčnikov na osmem mestu po pogostosti med ženskami, leta 2017 je za rakom jajčnikov zbolelo 157 žensk (15,1/100.000 žensk), umrlo pa 136 (13,4/100 000 žensk). V zadnjih letih se incidenca raka jajčnikov zmanjšuje, narašča pa incidenca mejno malignih rakov jajčnikov (2, 3). Do 90 % rakov jajčnikov je epiteljskega izvora (1). Zaradi neznačilnega poteka bolezni so v 75 % odkriti v napredovalem stadiju, pri čemer je petletno preživetje le 39 %. Pri začetnem stadiju bolezni je petletno preživetje 92 %. Leta 2017 je bilo v Sloveniji odkritih 21 % (33/157) rakov jajčnikov v začetnem stadiju, 78,3 % (123/157) v razsejanem stadiju, v enem primeru pa stadij ni bil znan (2). Genetsko nagnjenost k razvoju epiteljskega raka jajčnikov ima 15 % žensk. Pri tem sta bila gen dovzetnosti za raka dojke 1 (angl. *breast cancer gene 1*, *BRCA1*) in gen dovzetnosti za raka dojke 2 (angl. *breast cancer gene 2*, *BRCA2*) prepoznana kot gena, ki vplivata na nastanek 65–75 % dednih rakov jajčnikov (4).

Diagnostika raka jajčnikov obsega ginekološki pregled z vaginalnim UZ, določitev tumorskih biooznačevalcev rakavega antigena 125 (angl. *cancer antigen 125*, CA125), človeške nadmodkovne beljakovine 4 (angl. *human epididymis protein 4*, HE4), indeks ROMA (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm), histopatološko diagnostiko tumorja, UZ trebuha, RTG prsnega koša in občasno CT (3, 5). Pri mlajših bolnicah je smiselno dodatno določanje α -fetoproteina (AFP), inhibina in β -horiogonadotropina (angl. *β -human chorionic gonadotropin*, β -HCG) za izključitev germinalnih in stromalnih tumorjev (6). Kljub kombinirani diagnostiki z določanjem CA125, uporabo vaginalnega UZ in dvoročnim pregledom se le pri 30–45 % bolezni odkrije v zgodnji stopnji (7). Začetni rak jajčnikov je omejen na rodila in malo medenico. Klasifikacija FIGO (The International Federation of Gynecology and Obstetrics), prikazana v tabeli 1, prišteva v to skupino stadije I–IIA (8).

Rak jajčnikov se širi predvsem limfogeno. Pojavnost zasevkov v bezgavkah je pri zgodnjem epiteljskem raku jajčnikov 14,3 %, pri tem je 7,1 % zasevkov samo v paraaortnih bezgavkah, 2,9 % le v pelvičnih bezgavkah,

4,3 % pa v obeh regijah (5, 8). Vloga limfadenektomije pri obravnavi raka jajčnikov je v oceni razširjenosti bolezni in določitvi stadija FIGO, na podlagi katerega sledi prilagoditev nadaljnjega zdravljenja (10).

Zamejitvena operacija pri raku jajčnikov vključuje eksplorativno laparotomijo z izpirkom peritonealne votline, obojestransko salpingo-ooforektomijo, histerektomijo, biopsije peritoneja, omentektomijo ter pelvično in paraaortno limfadenektomijo (do ledvičnih ven) (5, 8). Do nedavnega je bila uve-

ljavljena kirurška tehnika laparotomija, številne retrospektivne raziskave in meta-analize pa so pokazale, da je laparoskopija varna tehnika s podobnimi kirurškimi izidi (5).

Pooperativno sledi dopolnilna kemoterapija na osnovi platine in taksanov, ki je indicirana pri začetnih stadijih z visokim tveganjem. Le pri bolnicah z nizkim tveganjem (stadij IA in IB, stopnja diferenciacije 1) z negativnim izvidom po opravljeni zamejitveni operaciji se svetuje zgolj sledenje (5).

Tabela 1. Stadiji glede na klasifikacijo FIGO (The International Federation of Gynecology and Obstetrics) pri epitelijem raku jajčnikov, primarnem peritonealnem raku in raku jajcevodov (9). IC – intersticijsko vnetje mehurja (angl. *interstitial cystitis*).

Stadij	Opis
I	Omejena rast tumorja na jajčnika.
IA	Tumor, omejen na en jajčnik (ovojnica neprizadeta) ali jajcevod, tumorja ni na površini jajčnika ali jajcevoda, brez malignih celic v ascitesu ali peritonealnem izpirku.
IB	Tumor, omejen na oba jajčnika (ovojnica neprizadeta) 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: <ul style="list-style-type: none"> • kontaminacija ob kirurškem posegu (IC1), • predrtje ovojnice pred operacijo ali tumor na površini jajčnika ali jajcevoda (IC2) ali • maligne celice v ascitesu ali peritonealnem izpirku (IC3).
II	Omejena rast tumorja na enem ali obeh jajčnikih ali jajcevodih s širjenjem v medenico ali primarni peritonealni rak.
IIA	Širjenje in/ali zasevki v/na maternici in/ali jajcevodih in/ali jajčnikih.
IIB	Širjenje na ostala intraperitonealna tkiva medenice.
III	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.
IIIA	Samo pozitivne retroperitonealne bezgavke (citološko ali histološko potrjene): <ul style="list-style-type: none"> • zasevki, velikosti do 10 mm v največjem premeru (IIIA1-i), • zasevki, večji od 10 mm v največjem premeru (IIIA1-ii) ali • mikroskopski peritonealni zasevki zunaj medenice, s pozitivnimi retroperitonealnimi bezgavkami ali brez (IIIA2).
IIIB	Makroskopski peritonealni zasevki zunaj medenice, velikosti do 2 cm, z zasevki v retroperitonealnih bezgavkah ali brez.
IIIC	Makroskopski peritonealni zasevki zunaj medenice, velikosti več kot 2 cm, z zasevki v retroperitonealnih bezgavkah (vključuje širitev tumorja na ovojnico jeter in vranice brez zajetosti parenhima) ali brez.
IV	Oddaljeni zasevki (izključeni peritonealni zasevki).
IVA	Poprsnični izliv s pozitivno citologijo.
IVB	Parenhimski zasevki in zasevki v organih izven trebušne votline (vključuje dimeljske bezgavke in bezgavke zunaj trebušne votline).

SLIKOVNA DIAGNOSTIKA

Pri postavitvi diagnoze in opredelitvi obsega bolezni uporabimo slikovno diagnostiko. UZ omogoča opredelitev tumorske mase, saj lahko s pomočjo določenih morfoloških značilnosti ločimo med benignimi in malignimi okvarami. Vendar pa UZ ne more oceniti stadija bolezni, saj je občutljivost doplerskega UZ pri določanju peritonealnih zasevkov zgolj 69 % v primerjavi s 95 % na MR in 92 % na CT (11). CT je standardna metoda pri oceni razširjenosti raka jajčnikov. Pomanjkljivost te metode je slabša občutljivost pri zasevkih, manjših od 1 cm, medtem ko je občutljivost pri zasevkih, večjih od 1 cm, 85–93 % (12).

LIMFADENEKTOMIJA

Jajčnik ima kot organ zapleteno limfno drenažo. Limfa se drenira v dimeljske, zunanje in notranje iliakalne ter obturatorne bezgavke. Drenira se tudi preko infundibulopelvične vezi v paraaortne bezgavke (13). Sistematična limfadenektomija tako vključuje odstranitev paraaortnih bezgavk vse do višine leve in desne ledvične vene (14). Pojavnost zasevkov v bezgavkah se pri zgodnjem epitelijem raku jajčnikov v literaturi precej razlikuje, in sicer je ocenjena na 14,3 % (razpon 6,1–29,6 %). Pri tem je 7,1 % zasevkov v paraaortnih bezgavkah, 2,9 % v pelvičnih, 4,3 % pa v obeh regijah bezgavk (15, 16).

Prizadetost pelvičnih in paraaortnih bezgavk pomembno vpliva na preživetje žensk z začetnim rakom jajčnikov. Sistematična limfadenektomija predstavlja del zamejitvene operacije in ima prognozično ter tudi morebitno terapevtsko vlogo. Prav zaradi tega sta pelvična in paraaortna limfadenektomija že od leta 1988 vključeni v klasifikacijo FIGO (17).

Cilj limfadenektomije je odstraniti sumljive in klinično nesumljive, vendar morebitno mikroskopsko pozitivne bezgavke. Na podlagi histopatološke ocene odstranjenih bezgavk se sprejme odločitev o nadaljnjem zdravljenju. Po navadi se pel-

vična in paraaortna limfadenektomija izvaja z laparotomijo, vendar se zadnje čase uveljavljata tudi laparoskopjska in robotska kirurška tehnika (18).

V letih 2018 in 2019 je bilo na Onkološkem inštitutu v Ljubljani operiranih 14 žensk z epitelijem raku jajčnikov, pri katerih je bila bolezen omejena na malo medenico. Pri vseh ženskah je bila kot del zamejitvene operacije opravljena sistematična limfadenektomija do višine ledvičnih ven. Pri vseh kirurških posegih je bil uporabljen odprt kirurški pristop preko mediane laparotomije. Povprečno je bilo skupaj odstranjenih 32 bezgavk (razpon 12–67), od tega pelvično povprečno 11 bezgavk (razpon 3–22), paraaortno 21 bezgavk (razpon 5–45). Pelvično in paraaortno so bile bezgavke pozitivne pri 28,5 % žensk (4/14 žensk), samo paraaortno pa pri 14 % (2/14 žensk).

Raziskave so pokazale, da v primeru nepopolne zamejitvene operacije, in sicer pri izvedbi zgolj histerektomije z obojestransko salpingo-ooforektomijo, najdemo zasevke v bezgavkah v 16–42 % primerov (19).

DEJAVNIKI TVEGANJA ZA ZASEVKE V BEZGAVKAH

Izsledki dosedanjih raziskav na področju limfadenektomije pri zgodnjem raku jajčnikov se precej razlikujejo. Pogostost zasevkov je bila ocenjena na 14,3 % za bolnice s stadijem I ali II. Histološki tip, stopnja diferenciacije, obojestranska adneksalna bolezen, menopavzni status, povišana preoperativna vrednost CA125, prisotnost ascitesa in prizadetost bezgavk na slikovnih preiskavah so predstavljali večjo verjetnost za zasevke v bezgavkah (17, 20). Najpogosteje so se zasevki nahajali v paraaortnih bezgavkah (21).

ŠTEVILO ODSTRANJENIH BEZGAVK IN PREŽIVETJE

Pri začetnem epitelijem raku jajčnikov se svetuje popolna pelvična in paraaortna

limfadenektomija. Število bolnic, pri katerih je bila opravljena odstranitev bezgavk, se razlikuje od raziskave do raziskave, prav tako število odstranjenih bezgavk in vpliv na preživetje. Povprečno število bezgavk, ki se nahajajo v pelvičnem in paraaortnem področju, je 77 (49–129) (22). Nekatere raziskave so ugotovile, da se z višjim številom odstranjenih bezgavk preživetje izboljša, pri tem pa najboljše število odstranjenih bezgavk še ni znano (23). Le Cheng in sodelavci so ugotovili nasprotno, in sicer, da število odstranjenih bezgavk ni imelo vpliva na dolžino preživetja (24).

Yamazaki je ugotovil, da je limfogeno širjenje bolezni prisotno pri 6 % bolnic, pri katerih so opravili pelvično in paraaortno limfadenektomijo. V skupini bolnic, pri katerih niso izvedli limfadenektomije oz. so jim odstranili zgolj pelvične bezgavke, je bilo limfogeno širjenje bolezni prisotno pri 25 % bolnic (25). V zadnjih letih delež opravljenih limfadenektomij kot del zamejitvenega posega narašča, in sicer s 34,5 na 75 % (24, 26, 27).

V raziskavi, ki so jo opravili Wei in sodelavci, je bilo povprečno odstranjenih 19 do 41 pelvičnih bezgavk in 14 do 21 paraaortnih bezgavk (28). Pri bolnicah z začetnim stadijem raka jajčnikov, brez zasevkov v pelvičnih bezgavkah, so bili zasevki v paraaortnih bezgavkah prisotni pri 7,3 % bolnic. Pri bolnicah, ki niso imele prizadetih paraaortnih bezgavk, so bili zasevki v pelvičnih bezgavkah odkriti pri 2,7 % (29). Najpogosteje so bile pozitivne obturatorne bezgavke (30).

Timmermans in sodelavci so v raziskavi ocenjevali petletno in desetletno celokupno preživetje bolnic z začetnim stadijem raka jajčnikov in ugotovili, da se je petletno preživetje povečalo s 74 % med letoma 1989 in 1993 na 79 % med letoma 2009 in 2014. Desetletno preživetje se je povečalo z 62 % med letoma 1989 in 1993 na 67 % med letoma 2004 in 2008. Vzrok za daljše preživetje so pripisali obsežnejši zamejit-

veni operaciji z dodatno odstranitvijo bezgavk ter dopolnilni kemoterapiji. Višje preživetje je možno pripisati tudi napredku na področju slikovnih preiskav ter spremenjeni klasifikaciji v opisanih časovnih obdobjih. Kljub napredku v diagnostično-terapevtskih postopkih pa je zadnjih 25 let celokupno preživetje za vse stadije raka jajčnikov nespremenjeno in znaša 29 % (31). Metaanaliza, ki so jo opravili Chiyoda in sodelavci, je pokazala, da limfadenektomija izboljša celokupno preživetje, ne izboljša pa preživetja brez ponovitve bolezni (16).

PRIMERJAVA OPERATIVNEGA ZDRAVLJENJA

Pri kirurški oskrbi začetnih stadijev epiteljskega raka jajčnikov uporabljamo laparotomijo, ekstraperitonealno in transperitonealno laparoskopijo ter ekstraperitonealno in transperitonealno robotsko vodeno laparoskopijo. Pri raku jajčnikov je še vedno najbolj uveljavljen pristop mediana laparotomija. Opravljenih je bilo mnogo raziskav, ki so preučevale vlogo laparoskopije pri obravnavi raka jajčnikov. Izsledki raziskav so pokazali, da je bil pri laparoskopiji potreben daljši operativni čas, krajši čas bolnišnične oskrbe, manjša medoperativna izguba krvi, manjši nastanek zarastlin, krajše obdobje do pričetka kemoterapije, manjša poraba protibolečinskih zdravil medoperativno in pooperativno ter hitrejša rehabilitacija kot pri laparotomiji (32–36). Prav tako je bilo ugotovljeno, da je bil prikaz tumorja zaradi možnosti povečave boljši pri laparoskopiji (37). Delež minimalno invazivnih operacij se je v zadnjih desetih letih povečal s 3,9 % na 13,5 % (38). Delež pooperativnih zapletov je bil večji pri laparotomijah, in sicer 35,4 %, pri laparoskopijah 20,3 %, delež medoperativnih zapletov pa se ni razlikoval (35, 38). Kljub vsemu navedenemu ne gre spregledati prednosti laparotomije, pri kateri je manjša verjetnost predrtja tumorja, ni možnosti zasevkov na mestih troakarjev in je boljša možnost

ocene zasevkov v peritonealni votlini, saj lahko kirurg pretipa sumljive spremembe (37, 38).

Kot slabosti laparoskopije so se izkazale maligna vsaditev tkiva in nastanek zasevkov na mestu vstavljenih troakarjev ter večja verjetnost razlitja tumorja v trebušni votlini. Večina raziskav ni dokazala zasevkov pri vstopnih mestih kirurških inštrumentov pri začetnih rakih jajčnikov, medtem ko se tveganje za zasevke poveča pri napredovanih stadijih bolezni (32, 35). Raziskave so pokazale pomembno zmanjšanje verjetnosti za zasevke na mestih vstavljenih troakarjev z uporabo endovreč ter previdnim ravnanjem s kirurškim preparatom (39).

MEDOPERATIVNI IN POOPERATIVNI ZAPLETI

Veliko raziskav je preučevalo medoperativne in pooperativne zaplete pri zamejitvenih operacijah raka jajčnikov, ki so vključevale pelvično in paraaortno limfadenektomijo. Najpogostejši medoperativni zapleti so bile poškodbe velikih žil, živcev, sečil in prebavil (10, 33). Omara in sodelavci pri laparoskopskih operacijah niso navedli večje verjetnosti za medoperativne zaplete. Pri laparotomiji pa je v njegovi raziskavi 20 % bolnic potrebovalo transfuzijo koncentriranih eritrocitov. Gad in sodelavci so ugotovili, da je do medoperativnega predtrta ali razlitja tumorja jajčnikov prišlo v 20 % primerov pri laparoskopiji in v 13,3 % primerov pri laparotomiji (37).

Delež pooperativnih zapletov se je med raziskavami precej razlikoval (28, 32, 40). Različni avtorji navajajo pojav okužb in dehiscenc pooperativne rane, zaporo črevesja, limfedem, globoko vensko trombozo in pljučno embolijo v pooperativnem obdobju (33). Po laparoskopski operaciji raka jajčnikov je 20 % bolnic navajalo limfedem stopnje I. Laparotomijski pristop je bil, po pregledu izsledkov raziskav, povezan s prisotnostjo limfedema spodnjih okončin v 7–40 %, povprečen čas do pojava limf-

edema pa je bil 15 mesecev. Limfedem je bil odvisen od števila odstranjenih bezgavk (več kot 28) (41–43). Na njegov pojav so vplivali tudi vrsta sistemske terapije, višji stadij bolezni in pooperativna radioterapija (42, 43).

OPERACIJA Z NAMENOM OHRANITVE PLODNOSTI IN LIMFADENEKTOMIJA

Približno 10 % žensk zbolijo za rakom jajčnikov pred dopolnjenim 40. letom. Nekatere bolnice želijo ohraniti plodnost kljub potrjeni bolezni in predvidenemu onkološkemu zdravljenju (44). Pri bolnicah, ki še želijo zanositi in so v začetnem stadiju raka jajčnikov, se lahko odstrani le bolezensko spremenjen jajčnik, medtem ko se maternica in nasprotnostranski jajčnik ohranita. Ker je določitev stadija raka jajčnikov bistvenega pomena, se istočasno odvzame izpirek iz male medenice ter opravi omentektomija, pelvična in paraaortna limfadenektomija ter biopsija peritoneja. Po zaključenem reproduktivnem obdobju se svetuje salpingo-ooforektomija in histerektomija. Takšen način zdravljenja ni standarden in pri njem obstaja večja verjetnost ponovitve bolezni (5, 45).

28 % žensk, ki je imelo zdravljenje prilagojeno ohranitvi plodnosti, je imelo ponovitev bolezni v nasprotnostranskem jajčniku znotraj 22 mesecev po postavitvi diagnoze (44).

BIOPSIJA VAROVALNE BEZGAVKE

Limfadenektomija je kirurški poseg s številnimi zapleti, zato je bilo v zadnjih letih narejenih veliko raziskav o učinkovitosti biopsije varovalne bezgavke z namenom kirurške zamejitve raka jajčnikov (14). Sistematična limfadenektomija ima v primerjavi z biopsijo varovalne bezgavke 13 % višji delež diagnoze bezgavk z zasevki (19). Biopsija varovalne bezgavke kljub temu predstavlja uveljavljen način zdravljenja pri raku dojke in raku zunanjega spolovila (46). Nyberg in sodelavci so ugotovili, da je v 60 % varovalna bezgavka pozitivna v paraaortnih bezgavkah (14, 47).

POOPERATIVNA DOPOLNILNA KEMOTERAPIJA

Klepe in sodelavci so v svoji raziskavi opazovali vpliv limfadenektomije in kemoterapije na preživetje bolnic z zgodnjim epitelijskim rakom jajčnikov. Limfadenektomijo je imelo opravljeno 49,6 % vključenih bolnic. Pri njih je bilo opaziti boljše preživetje kot pri bolnicah brez limfadenektomije (89 in 82 %). Pri bolnicah s stadijem I-IIA, ki so imele odstranjenih deset ali več bezgavk, ni bilo razlike v preživetju med tistimi, ki so prejele dopolnilno kemoterapijo, in tistimi, ki je niso. Prav tako je bilo to razvidno tudi v skupini bolnic z visokim tveganjem (stadij IC in IIA in/ali stopnja 3 in/ali histološko potrjen svetlocelični tip raka jajčnikov) (26).

Timmermans in sodelavci so v svoji raziskavi opazili povišan delež opravljenih limfadenektomij pri bolnicah z zgodnjim stadijem, ki je v letih 2009–2014 narasel na 62 % (v letih 1989–1993 je bil 4 %). Prav tako je bil povišan delež bolnic z napredovalim stadijem, ki so prejele kirurško zdravljenje in dopolnilno kemoterapijo (67, prej 55 %). Petletno preživetje se je izboljšalo pri obeh skupinah, tako pri zgodnjih stadijih (79 proti 74 %) kot tudi pri napredovalih stadijih (24 proti 16 %). Prav tako je bilo petletno preživetje izboljšano, če združimo obe skupini (34 proti 31 %). Desetletno preživetje je bilo rahlo izboljšano pri skupini z zgodnjim stadijem (67 proti 62 %) in skupini z napredovalim stadijem (13 proti 10 %), a je ostalo popolnoma nespremenjeno, če združimo vse bolnice (24 %). Tako so zaključili, da se kljub bolj intenzivnemu zdravljenju ter zamejitvenim posegom dolgotrajno preživetje pri bolnicah z zgodnjim epitelijskim rakom jajčnikov v zadnjih 25 letih ni izboljšalo (31).

Chatteerjee in sodelavci so opazili, da kemoterapija ne izboljša preživetja pri bolnicah, ki so v skupini z nizkim tveganjem (stadij IA-IB, stopnja 1). Kljub pomanjkanju doprinosa k izboljšanju preživetja v teh skupinah bolnic uporaba kemoterapije ostaja

pogosta. Nasprotno pa je dokazano, da je uporaba kemoterapije povezana z boljšim preživetjem pri bolnicah v skupini z visokim tveganjem (stadij IA in IB, stopnja 3 ali katera koli stopnja pri stadiju IC) (48).

PONOVITEV BOLEZNI

Hirose je preučeval ponovitev bolezni pri bolnicah z epitelijskim rakom jajčnikov, stadij IA in IB, ki so imele v sklopu zamejitvene operacije sistematično limfadenektomijo. Izmed bolnic jih je 68 % prejelo vsaj en cikel dopolnilne kemoterapije, 32 % pa zaradi stadija, histologije, starosti, pooperativnih zapletov ali želja bolnic kemoterapije ni prejelo. Pri 11,6 % žensk je prišlo do ponovitve bolezni, pri čemer je bil povprečen čas do ponovitve 18 mesecev. Pri 70 % bolnic se je bolezen ponovila v trebušni votlini, pri 26 % je bil razsoj hematogen, najpogosteje v jetra (20 %). Limfogeni razsoj je imelo 13 % bolnic, najpogosteje v paraaortnih bezgavkah (10 %). Med vsemi bolnicami, ki so imele sistematično limfadenektomijo, je imelo ponovitev bolezni v bezgavkah zgolj 0,9 % (49).

ZAKLJUČEK

Pelvična in paraaortna limfadenektomija predstavljata pomemben del zamejitvene operacije pri začetnih stadijih epitelijskega raka jajčnikov, na kar kaže tudi večje število opravljenih limfadenektomij v zadnjih letih. Pogostost zasevkov se ocenjuje na 7,1 % v paraaortnih bezgavkah in 2,9 % v pelvičnih bezgavkah. Prav zaradi velikega pomena limfadenektomije je zlati standard zdravljenja začetnega stadija raka jajčnikov postala zamejitvena operacija preko odprtega pristopa. Sistemsko zdravljenje z dopolnilno kemoterapijo se svetuje pri bolnicah z višjo histološko stopnjo bolezni in pri tistih bolnicah, kjer sistematična limfadenektomija ni bila opravljena. Bolnice, ki imajo opravljeno limfadenektomijo, imajo daljše celokupno preživetje in manjšo možnost ponovitve bolezni.

LITERATURA

1. Rak v Sloveniji 2017. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije, 2020.
2. SLORA: Slovenija in rak [internet]. Ljubljana: Epidemiologija in register raka; c2020 [citirano 2021 Sep 7]. Dosegljivo na: www.slora.si
3. Arko D, Borštnar S, Bratuš D, et al., eds. Onkologija: Učbenik za študente medicine [internet]. Onkološki Inštitut Ljubljana. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana; c2018 [citirano 2021 Oct 18]. Dosegljivo na: https://www.onko-i.si/fileadmin/onko/datoteke/Strokovna_knjiznica/ostale_publikacije/Onkologija_ucbenik_za_studente_medicine_2018.pdf
4. Lheureux S, Gourley C, Vergote I, et al. Epithelial ovarian cancer. *Lancet*. 2019; 393 (10177): 1240–53.
5. Santaballa A, Barretina P, Casado A, et al. SEOM Clinical Guideline in ovarian cancer (2016). *Clin Transl Oncol*. 2016; 18 (12): 1206–12.
6. Škof E, Cerar O, Mulej K, et al., eds [internet]. Rak jajčnikov: Kaj morate vedeti o boleznih. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana; c2017 [citirano 2021 Oct 18]. Dosegljivo na: <https://www.dlib.si/details/URN:NBN:SI:DOC-BZ1CAD2Q/?uapi=1&query=%27keywords%3drak+jajc%4%8dnikov%27&sortDir=ASC&sort=date&pageSize=25&fyear=2017>
7. Takač I, Geršak K. Ginekologija in perinatologija. 1. izd. Maribor: Medicinska fakulteta; 2016.
8. Trimbo JB. Surgical treatment of early-stage ovarian cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2017; 41: 60–70.
9. Barbič M, Bebar S, Cerar O, et al. Smernice za obravnavo bolnic z rakom jajčnikov, jajcevodov in s primarnim peritonealnim seroznim rakom. Ljubljana: Združenje za ginekološko onkologijo, kolposkopijo in cervikalno patologijo SZD: Onkološki inštitut; 2015.
10. Omara MS, Refaie AN, Mahmoud AS, et al. Short term outcome of para-aortic lymphadenectomy in cases of ovarian cancer. *Zagazig Univ Med J*. 2020; 26 (2): 262–70.
11. Javadi S, Ganeshan DM, Qayyum A, Iyer RB, Bhosale P. Ovarian cancer, the revised FIGO staging system, and the role of imaging. *Am J Roentgenol*. 2016; 206 (6): 1351–60.
12. Sureka B, Meena V, Garg P, et al. Computed tomography imaging of ovarian peritoneal carcinomatosis: A pictorial review. *Pol J Radiol*. 2018; 83: e500–9.
13. Mikami M, ed. *Surgery for gynecologic cancer*. Singapore: Springer Singapore; 2019.
14. Bakkum-Gamez JN. Lymphadenectomy in the management of gynecologic cancer. *Clin Obstet Gynecol*. 2019; 62 (4): 749–55.
15. Benedetti Panici P, Giannini A, Fischetti M, et al. Lymphadenectomy in ovarian cancer: Is it still justified? *Curr Oncol Rep*. 2020; 22 (3): 22.
16. Chiyoda T, Sakurai M, Satoh T, et al. Lymphadenectomy for primary ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Gynecol Oncol*. 2020; 31 (5): e67.
17. Zhou J, Sun JY, Wu SG, et al. Risk factors for lymph node metastasis in ovarian cancer: Implications for systematic lymphadenectomy. *Int J Surg*. 2016; 29: 123–7.
18. Pujade-Lauraine E, Ray-Coquard I, Lécuru F, eds. *Ovarian Cancers*. Cham: Springer International Publishing; 2017.
19. Lago V, Minig L, Fotopoulou C. Incidence of lymph node metastases in apparent early-stage low-grade epithelial ovarian cancer: A comprehensive review. *Int J Gynecol Cancer*. 2016; 26 (8): 1407–14.
20. Tato-Varela S, Kuhn W. Impact of retroperitoneal lymph node dissection in ovarian cancer – time for paradigm shift? *Horm Mol Biol Clin Investig*; 2019; 41 (3): 20190020.
21. Bogani G, Tagliabue E, Ditto A, et al. Assessing the risk of pelvic and para-aortic nodal involvement in apparent early-stage ovarian cancer: A predictors- and nomogram-based analyses. *Gynecol Oncol*. 2017; 147 (1): 61–5.
22. Takei Y, Takahashi S, Machida S, et al. Impact of the number of removed lymph nodes on recurrence-free survival in stage I ovarian clear cell carcinoma. *Int J Clin Oncol*. 2018; 23 (5): 930–5.
23. Ercelep O, Ozcelik M, Gumus M. Association of lymphadenectomy and survival in epithelial ovarian cancer. *Curr Probl Cancer*. 2019; 43 (2): 151–9.
24. Cheng A, Lang J. Survival analysis of lymph node resection in ovarian cancer: A population-based study. *Front Oncol*. 2020; 10: 355.
25. Yamazaki H, Todo Y, Shimada C, et al. Therapeutic significance of full lymphadenectomy in early-stage ovarian clear cell carcinoma. *J Gynecol Oncol*. 2018; 29 (2): e19.

26. Kleppe M, van der Aa MA, Van Gorp T, et al. The impact of lymph node dissection and adjuvant chemotherapy on survival: A nationwide cohort study of patients with clinical early-stage ovarian cancer. *Eur J Cancer*. 2016; 66: 83–90.
27. Hengeveld EM, Zusterzeel PLM, Lajer H, et al. The value of surgical staging in patients with apparent early stage epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol*. 2019; 154 (2): 308–13.
28. Wei W, Li N, Sun Y, et al. Clinical outcome and prognostic factors of patients with early-stage epithelial ovarian cancer. *Oncotarget*. 2017; 8 (14): 23862–70.
29. Heitz F, Harter P, Ataseven B, et al. Stage- and histologic subtype-dependent frequency of lymph node metastases in patients with epithelial ovarian cancer undergoing systematic pelvic and paraaortic lymphadenectomy. *Ann Surg Oncol*. 2018; 25 (7): 2053–9.
30. Wafa M, Braicu EI, Muallem MZ, et al. Incidence and pattern of spread of lymph node metastasis in patients with low-grade serous ovarian cancer. *Anticancer Res*. 2019; 39 (10): 5617–21.
31. Timmermans M, Sonke GS, Van de Vijver KK, et al. No improvement in long-term survival for epithelial ovarian cancer patients: A population-based study between 1989 and 2014 in the Netherlands. *Eur J Cancer*. 2018; 88: 31–7.
32. Lee CL, Kusunoki S, Huang CY, et al. Surgical and survival outcomes of laparoscopic staging surgery for patients with stage I ovarian cancer. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2018; 57 (1): 7–12.
33. Kerbage Y, Kakkos A, Kridelka F, et al. Lomboaortic lymphadenectomy in gynecological oncology: Laparotomy, laparoscopy or robot-assisted laparoscopy? *Ann Surg Oncol*. 2020; 27 (10): 3891–7.
34. Kusunoki S, Huang KG, Magno A, et al. Laparoscopic technique of para-aortic lymph node dissection: A comparison of the different approaches to trans- versus extraperitoneal para-aortic lymphadenectomy. *Gynecol Minim Invasive Ther*. 2017; 6 (2): 51–7.
35. Baiomy TA, Khalil OH, Abdallah WM, et al. Ovarian cancer surgical staging, laparoscopy versus laparotomy: A comparative study. *J Gynecol Surg*. 2020; 36 (4): 179–83.
36. Bogani G, Borghi C, Leone Roberti Maggiore U, et al. Minimally invasive surgical staging in early-stage ovarian carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *J Minim Invasive Gynecol*. 2017; 24 (4): 552–62.
37. Gad Z. Laparoscopy versus laparotomy for the staging of early stage ovarian cancer: Surgical outcomes. *J Cancer Sci Clin Ther*. 2019; 3 (3): 70–7.
38. Matsuo K, Chang EJ, Matsuzaki S, et al. Minimally invasive surgery for early-stage ovarian cancer: Association between hospital surgical volume and short-term perioperative outcomes. *Gynecol Oncol*. 2020; 158 (1): 59–65.
39. Gallotta V, Petrillo M, Conte C, et al. Laparoscopic versus laparotomic surgical staging for early-stage ovarian cancer: A case-control study. *J Minim Invasive Gynecol*. 2016; 23 (5): 769–74.
40. Lin Q, Liu W, Xu S, et al. The value of systematic lymphadenectomy during debulking surgery in the treatment of ovarian cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Ovarian Res*. 2020; 13 (1): 56.
41. Biglia N, Zanfagnin V, Daniele A, et al. Lower body lymphedema in patients with gynecologic cancer. *Anticancer Res*. 2017; 37 (8): 4005–15.
42. Ki EY, Park JS, Lee KH, et al. Incidence and risk factors of lower extremity lymphedema after gynecologic surgery in ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2016; 26 (7): 1327–32.
43. Kunitake T, Kakuma T, Ushijima K. Risk factors for lower limb lymphedema in gynecologic cancer patients after initial treatment. *Int J Clin Oncol*. 2020; 25 (5): 963–71.
44. Bellia A, Vitale SG, Laganà AS, et al. Feasibility and surgical outcomes of conventional and robot-assisted laparoscopy for early-stage ovarian cancer: A retrospective, multicenter analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 2016; 294 (3): 615–22.
45. Watanabe T, Soeda S, Nishiyama H, et al. Clinical and reproductive outcomes of fertility-sparing surgery in stage I epithelial ovarian cancer. *Mol Clin Oncol*. 2020; 12 (1): 44–50.
46. Lago V, Bello P, Montero B, et al. Clinical application of the sentinel lymph node technique in early ovarian cancer: A pilot study. *Int J Gynecol Cancer*. 2019; 29 (2): 377–81.
47. Nyberg RH, Korkola P, Mäenpää JU. Sentinel node and ovarian tumors: A series of 20 patients. *Int J Gynecol Cancer*. 2017; 27 (4): 684–9.
48. Chatterjee S, Chen L, Tergas AI, et al. Utilization and Outcomes of Chemotherapy in Women With Intermediate-Risk, Early-Stage Ovarian Cancer. *Obstet Gynecol*. 2016; 127 (6): 992–1002.
49. Hirose S, Tanabe H, Nagayoshi Y, et al. Retrospective analysis of sites of recurrence in stage I epithelial ovarian cancer. *J Gynecol Oncol*. 2018; 29 (3): e37.