

ZBORNİK ZNANSTVENIH PRISPEVKOV

GINEKOLOŠKI SIMPOZIJ

RAK JAJČNIKOV - NOVOSTI

Ljubljana, 06. december 2022



**ONKOLOŠKI INŠTITUT
INSTITUTE OF ONCOLOGY
LJUBLJANA**

Ginekološki simpozij: Rak jajčnikov - novosti

Zbornik znanstvenih prispevkov

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

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

Organizacijski odbor: Maja Krajec, dr. med.

Strokovni odbor: asist. Gregor Vivod, dr. med., Mirjana Pavlova Bojadžiski, dr. med.

Izdajatelj: Onkološki inštitut Ljubljana

Ljubljana, 06. december 2022

Publikacija je brezplačno dostopna na spletnih straneh Onkološkega inštituta Ljubljana

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



Kataložni zapis o publikaciji (CIP) pripravili v Narodni in univerzitetni knjižnici v Ljubljani
COBISS.SI-ID 133884675
ISBN 978-961-7029-56-7 (PDF)

AVTORJI (po abecednem redu)

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

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

Barbara Kokošar Ulčar, dr. med., UKC Ljubljana

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

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

Mirjana Pavlova Bojadžiski, dr. med., Onkološki inštitut Ljubljana

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

prof. dr. Iztok Takač, dr. med., UKC Maribor

prof. dr. Karl Tamussino, dr. med., Medical University of Graz

asist. Gregor Vivod, dr. med., Onkološki inštitut Ljubljana



PROGRAM

14.00 Uvod

14.05 Klinična slika in laboratorijske preiskave pri bolnicah s sumom na rak jajčnikov
asist. Maja Krajec, dr. med.

14.15 Predoperativni diagnostični postopki pri bolnicah s sumom na rak jajčnikov
asist. Gregor Vivod, dr. med.,

14.25 Priprava novih priporočil za obravnavo bolnic z rakom jajčnikov, jajcevodov in primarnim peritonealnim seroznim rakom v Sloveniji
doc. dr. Nina Kovačević, dr.med.

14.40 Vloga laparoskopije pri raku jajčnikov
doc. dr. Sebastjan Merlo, dr. med.

14.55 Pomen interdisciplinarnega pristopa pri zdravljenju in sledenju raka jajčnikov
prof. dr. Iztok Takač, dr. med.

15.10 Etiology of ovarian cancer and role of risk-reducing salpingectomy
prof. dr. Karl Tamussino, dr. med. (Graz)

15.25 Vloga PARP inhibitorjev pri zdravljenju raka jajčnikov
Mirjana Pavlova Bojadžiski, dr. med.

15.40 Nizko maligni serozni karcinom jajčnikov
prof. dr. Borut Kopal, dr. med.

15.55 Mesto imunoterapije pri ginekoloških rakih
Mirjana Pavlova Bojadžiski, dr. med.

16.10 Intraperitonealna kemoterapija pri raku jajčnikov, za in proti
doc. dr. Erik Škof, dr. med.

16.25 Predekspozicijska profilaksa za COVID-19 pri onkoloških bolnikih
Barbara Kokošar Ulčar, dr. med.

16.50 Zaključek

KAZALO

Klinična slika in laboratorijske preiskave pri bolnicah s sumom na rak jajčnikov <i>Maja Krajec</i>	7
Predoperativni diagnostični postopki pri bolnicah s sumom na rak jajčnikov <i>Gregor Vivod</i>	15
<i>Priprava novih priporočil za obravnavo bolnic z rakom jajčnikov, jajcevodov in primarnim peritonealnim seroznim rakom v Sloveniji</i> <i>Nina Kovačević</i>	21
Vloga laparoskopije pri raku jajčnikov <i>Sebastjan Merlo</i>	26
Pomen interdisciplinarnega pristopa pri zdravljenju in sledenju raka jajčnikov <i>Iztok Takač</i>	29
Etiology of ovarian cancer and role of risk-reducing salpingectomy <i>Karl Tamussino</i>	37
Vloga PARP inhibitorjev pri zdravljenju raka jajčnikov <i>Mirjana Pavlova Bojadžiski</i>	38
Nizko maligni serozni karcinom jajčnikov <i>Borut Kobal</i>	45
Mesto imunoterapije pri ginekoloških rakih <i>Mirjana Pavlova Bojadžiski</i>	49
Intraperitonealna kemoterapija pri raku jajčnikov, za in proti <i>Erik Škof</i>	53

UVODNI NAGOVOR

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.

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

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

Diagnozo postavimo po opravljenih ustreznih diagnostičnih preiskavah, potrdimo pa s patohistološko diagnozo. Do 90 % rakov jajčnikov je 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, obsevanje pa pri zdravljenju raka jajčnikov za zdaj ne igra pomembne vloge.

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

Stroka si vseskozi prizadeva, da bi bila obravnava žensk z rakom jajčnikov v slovenskem prostoru standardizirana in kakovostna.

doc.dr. Sebastjan Merlo, dr.med.

doc.dr. Nina Kovačević, dr.med.

Klinična slika in laboratorijske preiskave pri bolnicah s sumom na rak jajčnikov

Maja Krajec

Izveček

Rak jajčnikov je bolezen z najslabšo prognozo in najvišjo umrljivostjo med vsemi ginekološkimi raki, v 50 do 70-odstotkih se tudi ponovi. Bolezen v več kot 70-odstotkih ugotovimo v napredovalih stadijih (stadij FIGO III, IV). Po najnovejših raziskavah je petletno preživetje vseh stadijev 47,4-odstotno. Zaradi odsotnosti skupka simptomov in znakov, ki bi bili specifični za zgodnji pojav raka jajčnika, je bolezen slabo prepoznana v zgodnjih stadijih. Zgodnje odkrivanje bolezni zaradi poznega pojava simptomov in pomanjkanja učinkovite metode še vedno ostaja izziv.

Uvod

Rak jajčnikov je bolezen z najslabšo prognozo in najvišjo umrljivostjo med vsemi ginekološkimi raki, v 50 do 70-odstotkih se tudi ponovi. Bolezen v več kot 70-odstotkih ugotovimo v napredovalih stadijih (stadij FIGO III, IV). Po najnovejših raziskavah je petletno preživetje vseh stadijev 47,4-odstotno. Zaradi odsotnosti skupka simptomov in znakov, ki bi bili specifični za zgodnji pojav raka jajčnika, je bolezen slabo prepoznana v zgodnjih stadijih. Zgodnje odkrivanje bolezni zaradi poznega pojava simptomov in pomanjkanja učinkovite metode še vedno ostaja izziv. Z ozaveščanjem javnosti in stroke o dejavnikih tveganja in simptomih bolezni lahko pripomoremo k večji prepoznavnosti bolezni in pravočasnem zdravljenju.

Incidenca in prognoza bolezni

V časovnem obdobju 2014–2018 je v Sloveniji povprečno letno zbolelo 150 žensk (14,4/100.000), umrlo pa jih je 145 (13,9/100.000). Med vsemi ženskimi raki zavzemajo invazivni raki jajčnikov po pogostosti z 2,1-odstotki deseto mesto, skupaj z rakom jajcevodov, pa osmo mesto z 2,5-odstotki vseh.

Prognoza bolezni je odvisna od stopnje razširjenosti bolezni v času postavitve diagnoze. Pri bolnicah s stadijem FIGO I je petletno preživetje 90-odstotno, pri regionalno napredovali obliki 80-odstotno in 25-odstotno pri bolezni z zasevki. V zadnji letih je incidenca bolezni s trendom upadanja, predvsem zaradi povečane uporabe oralne hormonske kontracepcije. Kljub ozaveščanju pa se trend ozdravitve in preživetja pri nas in po svetu bistveno ne spreminja.

Petletno preživetje bolnic v Sloveniji zbolelih v letih 2015–2019 je bilo 43,3-odstotno. Visoka umrljivost je posledica velikega deleža napredovale bolezni. Starost je pomemben napovedni dejavnik, saj je petletno preživetje pri starih 75 let in več let 15-odstotno, pri mlajših več kot 50-odstotno. Rezultati sedanje strategije zdravljenja z visoko stopnjo kirurške redukcije ostankov kažejo na daljše obdobje do ponovitve bolezni ob boljši kakovosti življenja.

Geografskih razlik v pojavljanju raka jajčnika v Sloveniji po dosedanjih analizah ni ugotovljenih.

Epitelijski raki jajčnikov, jajcevodov in primarni peritonealni serozni rak

Za rakom jajčnikov, jajcevoda in primarni peritonealni serozni rak (PPSC) lahko zbolijo ženske v vseh starostnih obdobjih, večinoma pa gre za bolezen starejših, saj polovico bolnic odkrijemo v starosti 50–75 let. Zvišuje se delež bolnic, ki so ob diagnozi starejše od 75 let.

Rake jajčnikov glede na njihov izvor delimo v devet skupin. Epitelijski tumorji predstavljajo 75-odstotkov vseh tumorjev in kar 90 do 95-odstotkov malignih tumorjev jajčnika. So heterogena skupina bolezni, ki jih glede na histološki tip delimo v pet skupin: serozni karcinom visoke stopnje malignosti (70-odstotkov), serozni karcinom nizke stopnje malignosti (do 5-odstotkov), mucinozni karcinom (3-odstotke), endometrioidni karcinom (10-odstotkov) in svetlocelični karcinom (10-odstotkov). Gre za klinično, morfološko in genetsko različne skupine bolezni. Smernice za histopatološko obravnavo tumorjev jajčnikov so v prvi vrsti namenjene epitelijskim tumorjem in veljajo tudi za epitelijske tumorje jajcevodov in primarne peritonealne rake.

Simptomi in klinični znaki

Rak jajčnikov je bolezen brez značilnih simptomov in kliničnih znakov, s katerimi bi lahko potrdili diagnozo. Bolezen ima lahko dolg interval brez simptomov, ki je ocenjen na dve leti. Klinična slika je lahko akutna, subakutna ali odkrita povsem slučajno med pregledom, s slikovnimi preiskavami ali med operacijo zaradi druge indikacije. Pravilno vrednotenje na novo ugotovljenih tumorjev v področju jajčnikov, jajcevodov in PPSC je zelo pomembno za načrtovanje zdravljenja v ustanovah z visokim številom obravnavanih primerov.

Tabela 1: Klinični simptomi in znaki pri raku jajčnika

ZGODNJI NESPECIFIČNI SIMPTOMI	SIMPTOMI NAPREDOVALE BOLEZNI	REDKEJŠI SIMPTOMI
Napihnjenost	Obstipacija, nepravilno blato	Anoreksija
Spremembe v uriniranju (urgenca, frekvenca)	Povečanje obsega trebuha (ascites)	Dizurija, okužbe sečil
Izguba apetita	Dispenja (ascites, plevralni izliv)	Hidronefroza
Zgodnji občutek sitosti	Trombembolizmi (paraneoplastični sindrom)	Krvavitev iz nožnice
Prebavne motnje		Tipna trebušna masa
Bolečina v trebuhu ali v mali medenici		Tipne povečane bezgavke
		Znak sestre Jožefine (zasevek v popku)
		Ingvinalni limfedem

- Akutna klinična slika

Ascites povzroča napihnjenost in povečevanje obsega trebuha. Plevralni izliv je vzrok za težko dihanje. Slabost in bruhanje sta značilna pri zapori črevesja. Na splošno velja, da je pojavnost raka pri bolnikih z nepojasnjeno vensko trombembolijo (VTE) več kot 3-krat večja kot pri tistih, pri katerih je VTE posledica znanega vzroka, pri tem pa je vsaj 40-odstotkov rakov ob odkritju metastatskih. Posebej pri mlajših ženskah je tveganje za odkritje raka jajčnikov večje še dve leti po VTE, diagnoza pa je običajno postavljena znotraj štirih mesecev po VTE.

- Subakutna klinična slika

Bolezen se pojavlja z novo nastalimi prebavnimi motnjami, bolečino v trebuhu ali mali medenici, napihnjenostjo in napenjanjem, spremembami v uriniranju, z gastrointestinalni simptomi, težavami s slabostjo, izgubo apetita ter hujšanjem.

Simptomi s strani gastrointestinalnega trakta so lahko prisotni že v zgodnji fazi bolezni, pri bolnicah z napredovalo boleznijo pa so ti klinični znaki in simptomi običajno posledica prisotnosti ascitesa, zasevkov v omentumu ali črevesju. Redkeje se pojavlja krvavitev iz nožnice. Takrat je potrebna izključitev patologija bolezni maternice.

- Naključno odkrita bolezen brez simptomov

Tumorji jajčnikov so lahko naključna najdba na rednem ginekološkem pregledu, na izvidih slikovnih preiskav ali pri operativnih posegih indiciranih zaradi drugih bolezni.

Dejavniki tveganja

- Genske okvare

Rak jajčnikov se pojavlja v sklopu različnih dednih sindromov. Družinska obremenjenost z rakom jajčnika in dojke povečuje tveganje za nastanek raka jajčnika. Po podatkih iz literature je pri epiteljskem raku jajčnikov verjetnost prisotnosti patogenih različic v *BRCA 1* in *BRCA 2* genih več kot 10-odstotna. Povečana ogroženost za razvoj raka jajčnika je tudi pri nosilkah patogenih različic v genih *RAD51C*, *RAD51D* in *BRIP1*. Zadnje raziskave kažejo tudi povezavo s prisotnostjo patogenih različic v genih *ATM* in *PALB2*. Pri nosilkah okvarjenega gena *BRCA 1* je verjetnost, da zbolijo za rakom jajčnika okoli 44-odstotna. Pri nosilkah okvarjenega gena *BRCA 2* je verjetnost 17-odstotna. Bolnice zbole vajo pred petdesetim letom starosti.

Drugi najpogostejši dedni sindrom je Lynch sindrom, ki je posledica okvare v enem od *MLH1*, *MLH2*, *MSH6*, *PMS2* ali *EPCAM* genu. Predstavlja povečano tveganje za razvoj raka debelega črevesja že pred petdesetim letom starosti. Ženske, ki so nosilke mutacij, se soočajo z večjo ogroženostjo za rak jajčnikov in telesa maternice pri nižji starosti kot ostala populacija žensk. Verjetnost, da bo ženska zbolela je med 10 in 17-odstotkov, najpogosteje za histološkim tipom epiteljskega raka jajčnika, endometrioidnega ali svetloceličnega tipa.

Vsem bolnicam z epiteljskim nemucinoznim rakom jajčnika priporočamo genetsko testiranje, ker je pomembno za načrtovanje zdravljenja. Za ženske z anamnezo družinskega raka dojk ali jajčnikov sta indicirani obravnava v Ambulanti za genetsko testiranje na Onkološkem inštitutu v Ljubljani in genetsko svetovanje. Za gensko testiranje se vsak posameznik odloča samostojno in svobodno.

- Reproduktivni dejavniki

Ničrodnost in neplodnost sta dobro poznana nevarnostna dejavnika. Število ovulacij v življenju ženske je sorazmerno s tveganjem nastanka bolezni (zgodnja menarha, pozna menopavza). To je lahko posledica vnetnega odziva končnega dela jajcevodov, kar spodbuja maligno transformacijo celic. Nasprotno je z zmanjšanim številom ovulacij (znižan nivo hipofiznih gonadotropinov), povečan zaščitni učinek, na primer zaradi nosečnosti, uporabe kontracepcije ali po histerektomiji in odstranitvi priveskov. Razumevanje teh dejavnikov vodi v lažje razumevanje nespecifičnih simptomov pri sumu na rak jajčnika pri ženskah, ki imajo zgoraj omenjene dejavnike.

Endometrioza je zaradi molekularnih genetskih okvar povezana s svetloceličnim, endometrioidnim in seroznim karcinom nizke stopnje. Somatske mutacije v *ARID1A*, *PIK3CA*, *PTEN* lahko vodijo v maligno obliko. 2-odstotka žensk z endometriozo bo verjetno razvilo rak jajčnika, v nasprotju z 1,3-odstotkom žensk v splošni ženski populaciji.

- Rasa

Dokazano je, da imajo posamezne etnične skupine povečavo genetsko tveganje, zlasti Judje, ženske iz francoske kolonije v Kanadi, Nizozemke in tiste islandskega izvora.

- Prehrana

Podatkov o primerni dieti ni. Priporoča se vzdrževanje normalne telesne teže in hrane z veliko sadja in zelenjave. Za povečano tveganje je odgovorna izpostavljenost nekaterim dražilom, na primer smukec in azbest.

Zgodnje odkrivanje bolezni

Bolezen jajčnika običajno prepoznamo po simptomih na podlagi anamneze in kliničnega pregleda. Kljub raziskovanju in številnim študijam v zadnjih tridesetih letih ni ustrezne diagnostične metode za odkrivanje bolezni v zgodnjih stadijih. To pa ne pomeni, da v teh stadijih bolezenskih znakov ni. Po poročanju Goff s sodelavci v nacionalni raziskavi leta 2000, je 95-odstotkov žensk poročalo o simptomih pred postavitvijo diagnoze. To je vzpodbudilo Chana s sodelavci k drugi analizi, v katero je bilo vključenih več kot 400 bolnic z rakom jajčnika v zgodnjem stadiju bolezni, visoko maligni tip. Poskušali so ugotoviti povezano med simptomi, klinično patološkimi značilnostmi in prognozo bolezni v zgodnji fazi. Ugotovili so, da je od 419 žensk v zgodnjem stadiju bolezni, 301 (72%) navajalo bolečine v trebuhu ali medenici, napihnjenost in povečan obseg trebuha. Simptomi gastrointestinalnega trakta niso bili tako izraziti kot v ostalih študijah. 118 (28%) primerov bolnic je bilo klinično brez težav, s potrjeno tumorsko maso v trebuhu. Bolnice z velikimi tumorskimi masami so imele več simptomov. Glede na starost, stadij in histološki tip ni bilo značilnih razlik v pojavnosti simptomov.

Chan s sodelavci v raziskavi ni mogel oceniti pogostosti ali trajanja simptomov, kar je pomemben dejavnik pri razlikovanju simptomov, ki so bolj značilni za rak jajčnika. Zaradi neznačilne klinične slike je tudi med zdravstvenimi delavci postavitve diagnoze včasih težka in spregledana.

Začetna obravnava

Začetna obravnava bolnic s sumom na rak jajčnika, jajcevoda ali PPSC je enaka kot pri vseh boleznih. V osnovne preiskave spada osebna, družinska in sedanja anamneza (klinična anamneza, podatek o napihnjenosti, bolečini, apetitu, občutek hitre sitosti, simptomi urogenitalnega trakta).

Splošni pregled naj vključuje splošni somatski status, abdominalni in ginekološki pregled s transvaginalnim ultrazvokom (IOTA enostavna pravila). Laboratorijski izvidi naj vsebujejo osnovni hemogram, diferencialno krvno sliko, biokemične preiskave in ledvične retente. Nadaljnje preiskave so ekspertni transvaginalni ultrazvok (ADNEX model), računalniška tomografija (CT) trebuha in prsnega koša s kontrastom ter pregled prebavil ob klinični indikaciji z gastrokopijo ali kolonoskopijo.

Tumorski markerji

Tumorski markerji so dopolnila preiskava pri obravnavi bolnic z rakom jajčnika. Zaradi nižje specifičnosti tumorskih markerjev v začetnih stadijih bolezni je transvaginalni ultrazvok prva preiskava izbora v diagnostiki patologije v mali medenici.

Ca125 je najpomembnejši tumorski označevalec pri predoperativni diagnostiki tumorjev jajčnikov. Bolnice z epitelijskim rakom jajčnika imajo v 83-odstotkih Ca125 več kot 35 U/L. V stadiju I je zvišan v 50-odstotkih, v stadiju II v 80–90-odstotkih in v stadiju III in IV v več kot 90-odstotkih. Specifičnost znižujejo ugotovitve, da je lahko povišan pri drugih ginekoloških in neginekoloških stanjih (menstruacija, pelvična vnetna bolezen, endometrijoza, miomi maternice, ciroza jeter, bolezen pljuč, debelost, perikarditis, divertikulitis, itd.). Ca125 je pomemben še za postoperativno napovedovanje prognoze, uporablja se za spremljanje odziva na zdravljenje z neoadjuvantno kemoterapijo pri primarno inoperabilnem raku jajčnikov in sledenje bolnic po končanem zdravljenju.

Pri mlajših bolnicah (≤ 40 let) zaradi večje možnosti stromalnih in germinalnih tumorjev jajčnika določamo tumorske markerje alfa-fetoprotein, beta humani horionski gonadotropin (betaHCG), laktat dehidrogenazo (LDH) in inhibin. Diferencialno diagnostično, glede na klinično sliko določamo tumorske označevalce karcinoembrionalni antigen (CEA), Ca19-9 in Ca15-3, kot pomoč pri ločevanju primarnih tumorjev jajčnikov od gastrointestinalnih tumorjev, tumorjev pankreasa ter zasevkov v jajčnikih.

Izražanje tumorskega označevalca HE4 (human epididymal secretory protein 4) je zvišano v več kot polovici primerov bolnic s stadijem I, ko je Ca125 normalen. Vrednosti so neodvisne od menstruacijskega ciklusa in jemanja hormonskih preparatov. Zvišan je pri endometrioidnem in seroznem tipu raka jajčnika, redkeje pri svetloceličnem tipu. Ni pa zvišan pri mucinoznem tipu. HE4 ni specifičen samo za rak jajčnika, saj je lahko zvišan pri raku pljuč, odpovedi ledvic, raku maternice in raku materničnega vratu.

Kljub številnim raziskavam tumorskega označevalca HE4, indeksa RMI in algoritma ROMA, ni bilo dokazane bistveno boljše občutljivosti in specifičnosti pri ločevanju benignih od malignih tumorjev v primerjavi s samostojno uporabo Ca125.

Zaključek

Rak jajčnikov ima med vsemi ginekološkimi raki najslabšo prognozo. Bolezen je slabo prepoznana v zgodnjih stadijih zaradi splošno neznačilnih kliničnih simptomov in znakov. Prepoznavanje bolnic z zgodnjim stadijem bolezni lahko vpliva na boljše splošno preživetje. Potrebno je

ozaveščanje javnosti in zdravstvenih delavcev o dejavnih tveganja, znakih in simptomih ter uporaba priporočil za obravnavo bolnic z rakom jajčnikov, jajcevodov in s PPSC.

Literatura

1. Rak v Sloveniji 2019. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije, 2022.
2. Zadnik V, Žagar T, Tomšič S et. al.: Preživetje bolnikov z rakom, zbolelih v letih 1997–2016 v Sloveniji. Onkološki inštitut Ljubljana, 2020.
3. Kovačević N, Šegedin B, Merlo S. Priporočila za obravnavo bolnic z rakom jajčnika, jajcevodov in s primarnim peritonealnim seroznim rakom v Sloveniji. Onkološki inštitut Ljubljana, 2022.
4. Köbel M, Kang EY. The Evolution of Ovarian Carcinoma Subclassification. *Cancers (Basel)*. 2022; 14(2):416.
5. Höhn, AK, Brambs CE, Hiller, GGR, et al. 2020 WHO Classification of Female Genital Tumors. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*.2021; 81(10):1145–53.
6. Sundar S, Neal RD, Kehoe S. Diagnosis of ovarian cancer. *BMJ*. 2015(9)1;351:h4443.
7. Stewart C, Ralyea C, Lockwood S. Ovarian Cancer: An Integrated Review. *Semin Oncol Nurs*. 2019; 35(2):151–56.
8. Goff BA, Mandel LS, Drescher CW, et al. Development of an ovarian cancer symptom index: possibilities for earlier detection. *Cancer* 2007; 109: 221.
9. Shanbhogue AK, Shanbhogue DK, Prasad SR, et al. Clinical syndromes associated with ovarian neoplasms: a comprehensive review. *Radiographics*. 2010; 30: 903.
10. Goff, Barbara A. MD. Ovarian Cancer Is Not So Silent. *Ob and Gyn.*:2022 (139): 155–6.
11. Chan JK, Tian M, Chunqiao PD, Kesterson JP. et al. Symptoms of Women With High-Risk Early-Stage Ovarian Cancer. *Ob and Gyn*. 2022(139);2:157–62.
12. Dilley J, Burnell M, Gentry-Maharaj A, Ryan A, et al. Ovarian cancer symptoms, routes to diagnosis and survival - Population cohort study in the 'no screen' arm of the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS). *Gynecol Oncol*. 2020;158(2):316–22.
13. Farghaly SA. Current Management of Patients with Early-Stage Ovarian Cancer. In: Farghaly, S.A. (eds) *Advances in Diagnosis and Management of Ovarian Cancer*. Springer, Cham, 2022.
14. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical practice guidelines in oncology: Genetic/familial high risk assessment: Breast, Ovarian and Pancreatic version 1.2022.
15. Cancer Australia. Assessment of symptoms that may be Ovarian cancer a guide for general practitioners. OCG/2019.
16. Funston G, Hardy V, Abel G, Crosbie EJ et. al. Identifying Ovarian Cancer in Symptomatic Women: A Systematic Review of Clinical Tools. *Cancers*. 2020; 12(12):3686.
17. Kupnik D, Takač I. Diagnostični in prognostični pomen venske trombembolije pri raku jajčnikov. *Zdravniški vestnik*. 2007; 76(3):179–83.

18. De Leo A, Santini D, Ceccarelli C, Santandrea G, et al. What Is New on Ovarian Carcinoma: Integrated Morphologic and Molecular Analysis Following the New 2020 World Health Organization Classification of Female Genital Tumors. *Diagnostics (Basel)*. 2021; 11(4): 697.
19. La Vecchia C. Ovarian cancer: epidemiology and risk factors. *Eur J Cancer Prev*. 2017; 26(1):55–62.
20. Querleu D, Planchamp F, Chiva L, Fotopoulou C, et al. European Society of Gynaecological Oncology (ESGO) Guidelines for Ovarian Cancer Surgery. *Int J Gynecol Cancer*. 2017; (7):1534–42.
21. Colombo N, Sessa C, Du Bois A, et al. ESMO-ESGO Ovarian cancer Consensus conference Working Group. ESMO-ESGO consensus conference recommendation on ovarian cancer: pathology and biomolecular biology, early and advanced stages, borderline tumors and recurrent disease. *Ann Oncol*. 2019;30:672–705.
22. Novak S, Hotujec S, Strojnik S, et al. Analiza trenda napotitev na onkološko genetsko obravnavo pri bolnicah z rakom jajčnikov, ki potrebujejo genetski izvid za načrtovanje zdravljenja in predstavitev novih kliničnih poti obravnave. *Onkologija*. 2021; 6–14.
23. Manchanda R, Gaba F. Population Based Testing for Primary Prevention: A Systematic Review. *Cancers*. 2018; 10(11):424.
24. Zhang M, Cheng S, Jin Y, Zhao Y, Wang Y. Roles of CA125 in diagnosis, prediction, and oncogenesis of ovarian cancer. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*. 2021; 1875(2):188503.
25. Novaković S. Molekularnobiološke značilnosti ginekoloških rakov in raka dojk. V: Takač I, Arko D. *Ginekološka onkologija*. 1. izd. Maribor: Univerzitetna založba Univerze v Mariboru, 2020; 49–56.
26. Jia LT, Zhang YC, Li J, Tian Y, Li JF. The role of human epididymis protein 4 in the diagnosis of epithelial ovarian cancer. *Clin Transl Oncol*. 2016 ;18(3): 233–9.
27. Nash Z, Menon U. Ovarian cancer screening: Current status and future directions. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2020; 65:32–45.
28. Piovano E, Attamante L, Macchi C, Cavallero C, Romagnolo C, Maggino T, Landoni F, Gadducci A, Sartori E, Gion M, Zola P. The role of HE4 in ovarian cancer follow-up: a review. *Int J Gynecol Cancer*. 2014;(8): 1359–65.
29. Qing X, Liu L, Mao X. A Clinical Diagnostic Value Analysis of Serum CA125, CA19-9, and HE4 in Women with Early Ovarian Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis. *Comput Math Methods Med*. 2022; 9339325.
30. Olsen M, Lof P, Stiekema A, van den Broek D, et al. The diagnostic accuracy of human epididymis protein 4 (HE4) for discriminating between benign and malignant pelvic masses: a systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2021; 100(10):1788–99.

Predoperativni diagnostični postopki pri bolnicah s sumom na rak jajčnikov

Gregor Vivod

Izveček

Obravnava žensk s tumorjem jajčnikov mora vedno vsebovati misel na možnost malignosti. Po natančno odvzeti anamnezi, splošnem kliničnem in ginekološkem pregledu, sledi vaginalna ultrazvočna preiskava, ki je pomembna metoda pri ločevanju benignih tumorjev od malignih. Tumor jajčnikov najpogosteje odkrije izbrani ginekolog na primarni ravni. Večina tumorjev, ki jih ultrazvočno ugotovi izbrani ginekolog, je benigne narave. Pravilna karakterizacija tumorjev jajčnikov je pomembna za načrtovanje pravilnega zdravljenja in mora biti narejena pred kakršnimkoli operativnim posegom. Ocena tumorjev jajčnikov včasih ni enostavna, zato si lahko pomagamo z diagnostičnimi algoritmi in modeli. Ženske z benignimi tumorji se konzervativno spremljajo na primarni ravni ali so obravnavane na sekundarni ravni glede na klinično sliko. Cilj obravnave žensk s tumorjem jajčnikov je prepoznati tiste, pri katerih je zaradi suma na rak jajčnikov potrebna takojšnja napotitev v specializirano terciarno ustanovo, ker imajo ženske z rakom jajčnikov, ki so obravnavane v terciarnih centrih za ginekološko onkologijo dokazano boljše preživetje.

Uvod

Pri začetni obravnavi žensk z medeničnim tumorjem najprej opredelimo ali gre za ginekološki tumor ali ne. Pri neginekološkem primarnem tumorju je potrebno poslati žensko na obravnavo k ustreznemu specialistu. Po skrbno odvzeti anamnezi ter splošnem in ginekološkem kliničnem pregledu sledi transvaginalni ultrazvočni pregled, ki je v klinični praksi prva in velikokrat edina slikovno diagnostična metoda, ki opredeli nadaljnji potek obravnave žensk s tumorjem jajčnikov. Diagnostična zanesljivost transvaginalnega ultrazvoka pri razlikovanju med benignimi in malignimi tumorji jajčnikov je dokazano odvisna od izkušenosti preiskovalca. Za manj izkušene preiskovalce ter za primere, ko smo v dvomih, si lahko pomagamo z diagnostičnimi algoritmi in modeli.

IOTA skupina

Za izboljšanje kakovosti in standardizacije ultrazvočne diagnostike tumorjev jajčnikov je bila ustanovljena mednarodna skupina za analizo tumorjev jajčnikov (IOTA - International Ovarian Tumour Analysis group). Skupina je leta 2000 sprva definirala pojme, ki opisujejo tumorje jajčnikov. Na podlagi te standardizacije je skupina nato razvila več napovednih modelov. Multicentrične raziskave so pokazale, da imata IOTA Simple Rules in model ADNEX najboljše

diagnostično vrednost za karakterizacijo tumorjev jajčnikov. Vse modele, diagrame terminov in definicij, najdemo na IOTA internetni strani (www.IOTAgroup.org).

IOTA simple rules (enostavna pravila)

Z IOTA simple rules lahko opredelimo do 75% tumorjev jajčnikov. Model vsebuje 10 ultrazvočnih značilnosti, in sicer 5 benignih in 5 malignih.

Benigne značilnosti IOTA simple rules:

1. Unilokularna cista
2. Prisotnost solidne komponente, z najdaljšim premerom manjšim od 7 mm
3. Prisotnost akustičnih senc
4. Multilokularen tumor gladkih sten, z najdaljšim premerom manjšim od 100 mm
5. Odsotnost prekrvavitve v tumorju (color score 1)

Maliqne značilnosti IOTA simple rules:

1. Solidni tumor nepravilnih oblik
2. Prisotnost ascitesa
3. Najmanj 4 papilarni vključki
4. Multilokularno-soliden tumor nepravilne oblike z najdaljšim premerom daljšim od 100 mm
5. Dobro prekrvavljen tumor (color score 4)

Ultrazvočno ugotovljene značilnosti tumorja jajčnikov vnesemo v tabelo IOTA simple rules (*Slika 1*):

- če je prisotna ena ali več malignih značilnosti brez benignih značilnosti, se lezija oceni kot maligna

- če je prisotna ena ali več benignih značilnosti brez malignih značilnosti, se lezija oceni kot benigna

- v kolikor najdemo maligno in benigno značilnost ali da se ne opredelimo za nobeno od 10 značilnosti, lezijo opredelimo kot nerazvrščen tumor. V tem primeru je potrebno:

- napotiti posameznico na ekspertni ultrazvok
- opredeliti lezijo kot maligno (napotitev v specializiran terciarni center)
- uporabiti ADNEX model

Malignant feature (M)		Benign feature (B)	
M1	Irregular solid tumor <input type="checkbox"/>	B1	Unilocular cyst <input type="checkbox"/>
M2	Ascites <input type="checkbox"/>	B2	Largest solid component < 7 mm <input type="checkbox"/>
M3	4 or more papillations <input type="checkbox"/>	B3	Acoustic shadows <input type="checkbox"/>
M4	Irregular multilocular solid tumor ≥ 100 mm <input type="checkbox"/>	B4	Smooth multilocular tumor <100 mm <input type="checkbox"/>
M5	High color content at color Doppler <input type="checkbox"/>	B5	No blood flow at color Doppler <input type="checkbox"/>

Slika 1: IOTA simple rules tabela

IOTA ADNEX model

IOTA ADNEX model je matematični model, ki izračuna možnost malignosti tumorja jajčnika in poda odstotek verjetnosti (%), da je tumor:

1. Benigni tumor (lahko se izognemo nepotrebnim operacijam)
2. Borderline tumor (pri mlajših ženskah fertility sparing kirurgija)
3. Stadij I rak jajčnika (potreben staging, odstranitev intaktnega tumorja)
4. Stadij II-IV rak jajčnika (popolna citoreduktivna operacija ali neoadjuvantna kemoterapija)
5. Metastaza v jajčniku (potreba po dodatnih preiskavah za odkritje primarnega tumorja)

Model vsebuje devet parametrov:

1. Starost pacientke
2. Obravnava v onkološki ustanovi
3. Najdaljši premer tumorja (v mm)
4. Najdaljši premer največjega solidnega dela tumorja (v mm)
5. Število lokul
6. Število papilarnih vključkov
7. Prisotnost akustične sence
8. Prisotnost ascitesa
9. Tumorski marker Ca125 (opcijsko)

IOTA ADNEX model najdemo na IOTA internetni strani (www.IOTAgroup.org), lahko si ga naložimo kot aplikacijo na telefon, nekatere ultrazvočne naprave imajo že naloženega v programski opremi.

Vloga drugih slikovnih preiskav

V našem prostoru je računalniška tomografija (CT) široko dostopna in dokaj hitro izvedljiva. Je zamejitvena preiskava izbora (pokaže velikost in razširjenost tumorja, prisotnost karcinoze peritoneja, opredelitev prizadetosti sosednjih in oddaljenih organov), s katero je mogoče oceniti resektabilnost bolezni in popolnost citoreduktivne operacije brez makroskopskega ostanka bolezni. Odločitev, da bolnica ni primerna kandidatka za citoreduktivno operacijo, nikoli ne sme temeljiti samo na preiskavi CT. Upoštevati je treba celoten klinični vtis in drugo predoperativno diagnostiko.

Slikanje z magnetno resonanco (MR) nam lahko pomaga pri razlikovanju med benignimi in malignimi tumorji jajčnikov. V posebnih primerih je MR potrebna za oceno infiltracije v sosednje organe, za opredelitev nejasnih tumorjev (mlajše bolnice) in pri nosečnicah. Dodatno nam MR lahko pomaga v izbranih primerih pri določitvi prisotnosti karcinoze peritoneja.

Računalniška tomografija s pozitronsko emisijsko tomografijo (PET-CT) ima v predoperativni diagnostiki tumorjev jajčnikov manjšo vlogo in se rutinsko zanjo ne odločamo. Pomembnejšo vlogo ima pri opredelitvi lokalizacije ponovitve raka jajčnikov, odkrivanju metastaz, zlasti zunaj trebušne votline, ali pri karakterizaciji nejasnih lezij na področjih, ki bi lahko spremenila klinično obravnavo.

Priporočene poti obravnave bolnic s tumorjem jajčnikov

Junija 2021 so mednarodna združenja ESGO (The European Society of Gynaecological Oncology), ISUOG (The International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology), IOTA (The International Ovarian Tumour Analysis group) in ESGE (The European Society for Gynaecological Endoscopy) izdala priporočila za predoperativne diagnostične postopke pri ženskah s tumorjem jajčnikov. Doseženo je bilo soglasje, da se glede na izračunano verjetnost malignosti tumorja jajčnikov z IOTA ADNEX modelom, napoti ženske na ustrezno raven obravnave, in sicer (*Slika 2*):

- možnost malignosti manj kot 1% → konzervativna obravnavo pri asimptomatskih pacientkah z intervalom spremljanja 3-6-12 mesecev
- možnost malignosti 1 do <10% → obravnavo v sekundarni (regionalni) ustanovi oziroma na oddelku splošne ginekologije
- možnost malignosti 10 do <50% → napotitev v terciarno ustanovo na ginekološko onkološki oddelek
- možnost malignosti $\geq 50\%$ → napotitev v terciarno ustanovo na ginekološko onkološki oddelek

Napotitev na Onkološki inštitut Ljubljana ob sumu na rak jajčnikov

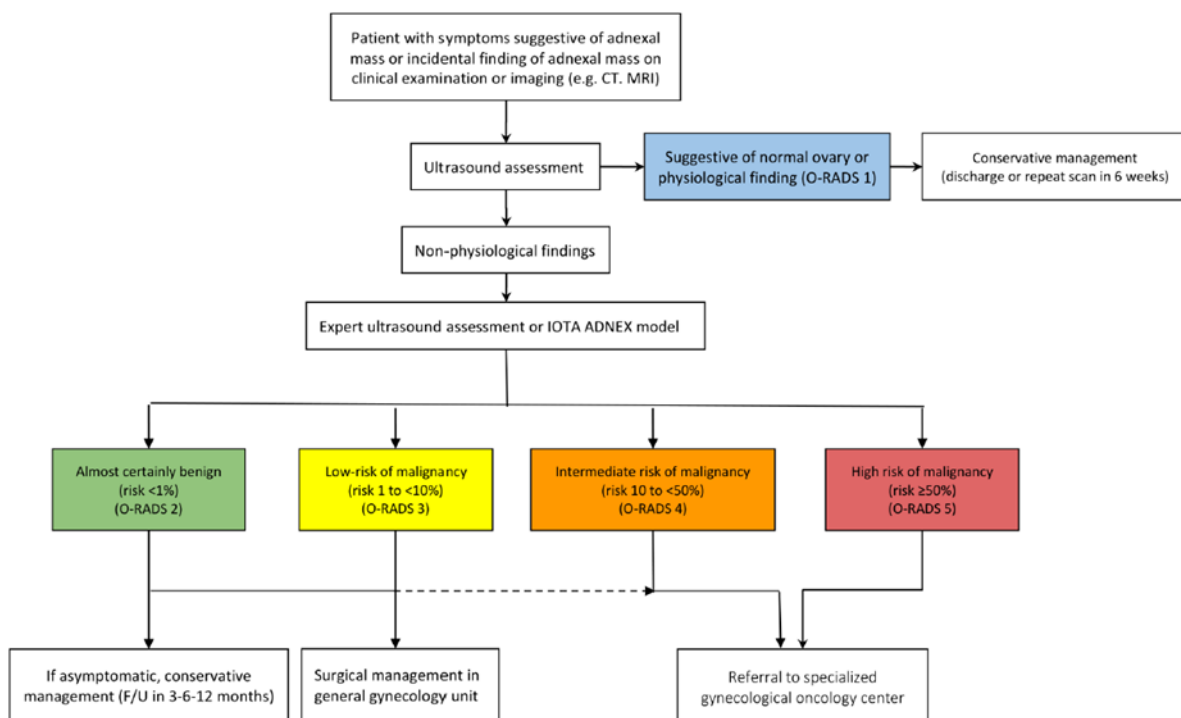
Ob sumu na rak jajčnikov je za Onkološki inštitut Ljubljana potrebna izdaja eNapotnice z:

- VZS – 2396P: Onkološki pregled – prvi
- napotno diagnozo Z03.1 (sum na maligno bolezen)
- stopnjo nujnosti 4 – zelo hitro

Pacientke lahko naroči izbrani ginekolog ali pa se same naročijo v Ambulanto (C2) ginekološke onkologije Onkološkega inštituta Ljubljana:

- vsak delovni dan od 7:00 do 8:00
- na telefonsko številko 01 5879 621

Za lečeče zdravnike ali izbrane ginekologe je neposredni telefonski posvet z ginekologom onkologom na Onkološkem inštitutu Ljubljana možen na telefonsko številko 01 5879 621 ali 01 5879 487 (v rednem delovnem času).



Slika 2: ESGO/ISUOG/IOTA/ESGE diagram priporočenih poti obravnave za razlikovanje med benignimi in malignimi tumorji ter napotitev bolnic v sekundarno ali terciarno ustanovo glede na odstotek tveganja za malignost tumorja.

CT, computed tomography; F/U, follow-up; IOTA ADNEX, International Ovarian Tumour Analysis Group Assessment of Different NEoplasias in the adnexa; MRI, magnetic resonance imaging; O-RADS, Ovarian-Adnexal Reporting and data system.

Zaključek

Rak jajčnikov je še vedno bolezen, ki jo večinoma odkrijemo v razsejanem stadiju. Učinkovitega presejalnega programa za rak jajčnikov nimamo. Začetna natančna ocena tumorja jajčnikov s transvaginalnim ultrazvokom je zelo pomembna za ločevanje med benignim in malignim tumorjem. Ob pomanjkanju izkušenj so nam v pomoč diagnostični modeli in algoritmi. Pravilna karakterizacija tumorjev jajčnikov je pomembna za načrtovanje pravilnega zdravljenja in mora biti narejena pred kakršnikoli operativnim posegom. Cilj obravnave žensk s tumorjem jajčnikov je prepoznati tiste, pri katerih je zaradi suma na rak jajčnikov potrebna takojšnja napotitev v specializirano terciarno ustanovo, ker imajo ženske z rakom jajčnikov, ki so obravnavane v terciarnih centrih za ginekološko onkologijo dokazano boljše preživetje.

Literatura

1. Timmerman D, Valentin L, Bourne TH, et al. Terms, definitions and measurements to describe the sonographic features of adnexal tumors: a consensus opinion from the International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) Group. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2000;16(5):500-505
2. Wynants L, Timmerman D, Verbakel JY, et al. Clinical Utility of Risk Models to Refer Patients with Adnexal Masses to Specialized Oncology Care: Multicenter External Validation Using Decision Curve Analysis. *Clin Cancer Res.* 2017;23(17):5082-5090.
3. Timmerman D, Testa AC, Bourne T, et al. Simple ultrasound-based rules for the diagnosis of ovarian cancer. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;31(6):681-690
4. Van Calster B, Valentin L, Froyman W, et al. Validation of models to diagnose ovarian cancer in patients managed surgically or conservatively: multicentre cohort study. *BMJ.* 2020;370:m2614
5. Timmerman D, Planchamp F, Bourne T, et al. ESGO/ISUOG/IOTA/ESGE Consensus Statement on pre-operative diagnosis of ovarian tumors. *Int J Gynecol Cancer.* 2021;31(7):961-982
6. Andreotti RF, Timmerman D, Strachowski LM, et al. O-RADS US Risk Stratification and Management System: A Consensus Guideline from the ACR Ovarian-Adnexal Reporting and Data System Committee. *Radiology.* 2020;294(1):168-185.
7. Mulligan KM, Glennon K, Donohoe F, et al. Multidisciplinary Surgical Approach to Increase Complete Cytoreduction Rates for Advanced Ovarian Cancer in a Tertiary Gynecologic Oncology Center. *Ann Surg Oncol.* 2021;28(8):4553-4560

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

Nina Kovačević

Izvleček

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

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

Uvod

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

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

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

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

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

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

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

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

Algoritmi

Algoritmi so razdeljeni na štiri dele.

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

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

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

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

Pojasnilo k smernicam

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

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

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

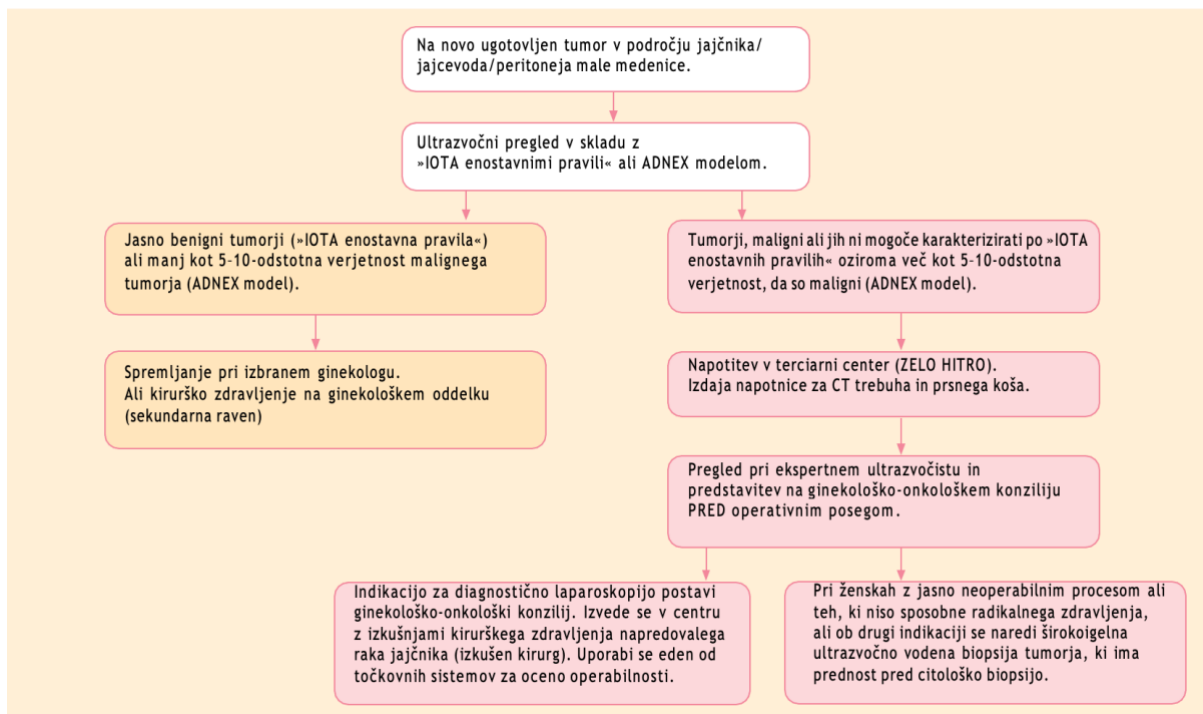
Izvid genetskega testiranja je lahko pomemben za načrtovanje zdravljenja in ga zato priporočamo vsem bolnicam z epiteljskim nemucinoznim rakom jajčnikov. Testiranje je upravičeno tudi glede na sorazmerno velik delež dedno obremenjenih posameznic med bolnicami z epiteljskim rakom jajčnikov.

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

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

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

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



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

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

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

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

Zaključek

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

Literatura

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

Vloga laparoskopije pri raku jajčnikov

Sebastjan Merlo

Izveček

Rak jajčnikov je sedmi najpogostejši rak pri ženskah in osmi najpogostejši vzrok smrti zaradi raka. Zaradi pomanjkanja učinkovitih diagnostičnih postopkov in nespecifičnih simptomov ga v 75% primerov odkrijemo v napredovali fazi. Laparoskopski pristop je pokazal številne prednosti, kot so krajši operativni čas, manjša izguba krvi, krajši čas hospitalizacije, nižji bolnišnični stroški, vsekakor pa obstajajo določene omejitve, predvsem pri napredovalih oblikah raka jajčnika. Vrenodst tumorskega markerja CA-125 je povišana pri več kot 85% žensk z napredovalim epiteljskega raka jajčnikov.

Vloga minimalno invazivne kirurgije pri zdravljenju ginekoloških rakov se povečuje. Predoperativna vrednost tumorskega markerja CA-125 do 500 IU/ml je obetajoč napovedni dejavnik za dosego vsaj optimalne primarne citoreduktivne operacije.

Uvod

Rak jajčnikov je sedmi najpogostejši rak pri ženskah in osmi najpogostejši vzrok smrti zaradi raka. Zaradi pomanjkanja učinkovitih diagnostičnih postopkov in nespecifičnih simptomov ga v 75% primerov odkrijemo v napredovali fazi. Vrenodst tumorskega markerja CA-125 je povišana pri več kot 85% žensk z napredovalim epiteljskim rakom jajčnikov.

Vloga laparoskopije

Vloga minimalno invazivne kirurgije pri zdravljenju ginekoloških rakov se povečuje. Čeprav se je malo raziskav osredotočilo na varnost laparoskopije v onkologiji, se laparoskopija zdaj pogosto uporablja za večino ginekoloških malignomov. Laparoskopija se pogosto uporablja za zdravljenje benignih tvorbo jajčnikov, vendar je potrebno njeno vlogo pri zdravljenju raka jajčnikov še opredeliti.

Vlogo laparoskopije pri operaciji raka jajčnikov lahko razdelimo v tri kategorije:

- 1) Laparoskopsko določanje stopnje zgodnjega raka jajčnikov
- 2) Laparoskopska ocena obsega bolezni in ocena resektabilnosti
- 3) Laparoskopska ponovna ocena obsega bolezni oz. ocena operabilnosti recidiva

Laparoskopski pristop je pokazal številne prednosti, kot so krajši operativni čas, manjša izguba krvi, krajši čas hospitalizacije, nižji bolnišnični stroški. Omejitve za laparoskopijo pa vključujejo metastaze na mestu vstopa v trebušno votlino, diseminacijo tumorja zaradi rupture ciste in nepopolno določanje stadija bolezni ter povečane retroperitonealne bezgavke. V literaturi ni randomiziranih raziskav, ki bi ocenjevale uporabo laparoskopije pri zdravljenju raka jajčnikov. Poleg tega večino raziskav, ki primerjajo laparoskopijo in laparotomijo, izvajajo operaterji, specializirani za enega izmed pristopov, tako da je primerljivost rezultatov vprašljiva. Sedanja literatura, ki opredeljuje vlogo laparoskopije pri diagnosticiranju in zdravljenju raka jajčnikov, je omejena na poročila o primerih, serije primerov in kohortne raziskave. Nakazuje pa se enaka učinkovitost laparoskopije v primerjavi z laparotomijo pri zgodnjem raku jajčnikov. Težave pri zgodnjem odkrivanju raka jajčnikov so nespecifični znaki v zgodnji fazi, pomanjkanje zanesljivega diagnostičnega testa in nizka prevalenca raka jajčnikov v splošni populaciji.

Posebno pozornost je pri laparoskopski odstranitvi adneksalnih tumorjev potrebno nameniti temu, da ne pride do predrtja ciste oz. razlitja tumorja med preparacijo ali odstranitvijo. Iz literature izhaja, da je stopnja ruptur ciste pri laparoskopski odstranitvi med 6–27 %, kar naj bi bilo več kot pri laparotomiji. Študije niso definitivno pokazale znižanega 5-letnega preživetja pri stadiju FIGO I raka jajčnika v primeru ruptur ciste, bil pa je prisoten neugoden prognostični učinek na preživetje brez bolezni.

Vpliv pnevmoperitoneja na širjenje malignih celic

Več študij je primerjalo rast tumorja po laparotomiji in po pnevmoperitoneju na živalskih modelih. Dokončnih ugotovitev ni, domnevajo pa nekateri raziskovalci, da bi lahko ogljikov dioksid, ki se uporablja pri laparoskopiji spodbujal rast malignih celic.

Zgodnji stadij raka jajčnikov redko diagnosticiramo pred operacijo samo in večina se izkaže po pridobitvi histologije, sicer opravljene zaradi predvidene benigne adneksalne mase. Upoštevati velja pravila varnega odstranjevanja adneksalnih tumorjev in sicer odstranjevanja z endo vrečko, da ne pride do poškodbe kirurških vzorcev intra-abdominalno.

Laparoskopija se lahko uporabi tudi za oceno obsega intraabdominalne bolezni pri napredovalem raku jajčnikov in možnosti za optimalno ali popolno resekcijo tumorja.

Omejitve laparoskopije predstavljajo neustrezna vizualizacija, določena stopnja lažno negativnih rezultatov in večji odstotek poškodbe črevesja med posegom – predvsem pri napredovalih oblikah. Omejitve predstavljajo tudi vzorčenje retroperitonealnih bezgavk ob aorti in v. Cavi.

Z naprednimi laparoskopskimi tehnikami je običajno mogoče sprostiti adhezije, da se izboljša vizualizacija peritonealnih površin, kar omogoča biopsijo sumljivih lezij in vzorčenje več tumorsko

prizadetih predelov. Pod neposredno vizualizacijo je mogoče pridobiti tudi peritonealne izpirke in vstaviti intraperitonealne katetre.

Prav tako predstavlja vrednost CA-125 predoperativno pomemben podatek o bolezenskem dogajanju v trebušni votlini. Mejna vrednost CA-125 pred operacijo 500 ie/ml je obetaven prag za napovedovanje uspešnega PDS. Po NACT padec CA-125 za več kot 96,4 % napoveduje vsaj optimalno citoredukcijo IDS.

Literatura

1. Momenimovahed Z, Tiznobaik A, Taheri S, Salehiniya H. Ovarian cancer in the world: epidemiology and risk factors. *Int J Womens Health* 2019; 11: 287–299. doi: 10.2147/IJWH.S197604.
2. Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, Phillips K-A, Mooij TM, Roos-Blom M-J et al. Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *JAMA* 2017; 317: 2402–2416. doi:10.1001/jama.2017.7112. doi: 10.2147/IJWH.S197604.
3. Neff RT, Senter L, Salani R. BRCA mutation in ovarian cancer: testing, implications and treatment considerations. *Ther Adv Med Oncol* 2017; 9: 519–531. doi: 10.1200/JCO.2003.01.068.
4. Bottoni P, Scatena R. The Role of CA 125 as Tumor Marker: Biochemical and Clinical Aspects. *Adv Exp Med Biol* 2015; 867: 229–244. doi: 10.1007/978-94-017-7215-0_14.
5. Yang W-L, Lu Z, Bast RC. The role of biomarkers in the management of epithelial ovarian cancer. *Expert Rev Mol Diagn* 2017; 17: 577–591. doi: 10.1080/14737159.2017.
6. Sundar S, Neal RD, Kehoe S. Diagnosis of ovarian cancer. *BMJ* 2015; 351: h4443. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.h4443>.
7. Elies A, Rivière S, Pouget N, Becette V, Dubot C, Donnadiou A et al. The role of neoadjuvant chemotherapy in ovarian cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2018; 18: 555–566. doi: 10.1080/14737140.2018.1458614.

Pomen interdisciplinarnega pristopa pri zdravljenju in sledenju raka jajčnikov

Iztok Takač

Izveček

Rak jajčnikov je med ginekološkimi rakavimi boleznimi najbolj nevaren, saj je petletno preživetje bolnic manjše od 50 %. Obravnava bolnic z rakom jajčnikov je izrazito multidisciplinarna, saj se vanjo vključujejo epidemiologi, ginekologi, radiologi, anesteziologi, kirurgi, patologi, genetiki, internistični onkologi, radioterapevti, psihologi in strokovnjaki paliativnih timov. Programov presejanja za raka jajčnikov zaenkrat še ni, saj nobena metoda nima dovolj velike občutljivosti in specifičnosti, da bi zadostila pogojem presejanja. Tudi zgodnje odkrivanje bolezni je nezanesljivo, kar se odraža v dejstvu, da se bolezen pri okoli treh četrtinah bolnic ugotovi v napredovalem stadiju, kar seveda bistveno zmanjša možnosti za uspešno zdravljenje. Osnovni princip zdravljenja raka jajčnikov zaenkrat ostaja citoreduktivna operacija, s katero skušamo odstraniti čim več tumorskih mas, in ki jo kombiniramo s sistemskim zdravljenjem s citostatiki in biološkimi zdravili. V letu 2022 so bila pripravljena Priporočila za obravnavo bolnic z rakom jajčnikov, jajcevodov in s primarnim peritonealnim seroznim rakom v Sloveniji.

Uvod

Rak jajčnikov je bolezen, katere obravnava je izrazito interdisciplinarna. V prispevku so prikazani deležniki, ki sodelujejo pri obravnavi bolnic z rakom jajčnikov, predstavljeni pa so tudi izzivi, ki jih bo potrebno obvladati, če želimo zmanjšati breme te tihe, zahrbtne in usodne bolezni.

Epidemiolog

Epidemiolog proučuje podatke o novih primerih raka jajčnikov (incidenci), preživetju in prevalenci, ki se zbirajo v Registru raka RS. Skupaj s podatki o umrljivosti, ki jih zbira in obdeluje Nacionalni inštitut za javno zdravje, so osnova za ocenjevanje bremena rakavih bolezni v državi. Osnovni vir podatkov so Prijavnice rakave bolezni, ki so se še do nedavnega v papirni obliki pošiljale v Register raka, od leta 2019 pa to ni več potrebno, saj register podatke pridobiva s pomočjo aktivne registracije v informacijskih sistemih posameznih bolnišnic.

Rak jajčnikov je v razvitem svetu drugi najpogostejši ginekološki rak, v nerazvitih državah, v katerih je na prvem mestu rak materničnega vratu, pa je tretji. V razvitem svetu je najpogostejši vzrok smrti zaradi raka med ginekološkimi raki, med vsemi raki pri ženskah pa je po smrtnosti na petem mestu.

Zaradi neznačilnih simptomov v zgodnjih stadijih bolezni raka jajčnikov največkrat odkrijemo v napredovalih stadijih. Večina rakov jajčnikov je slabo diferenciranih seroznih karcinomov, ki jih največ, diagnosticiramo v stadiju IIIC. Rak jajčnikov je bolezen pomenopavznih žensk, samo 10–20 % bolnic zbolijo pred menopavzo. Povprečna starost ob diagnozi seroznih rakov je 60–65 let. Manj kot 1 % jih odkrijemo pred 30. letom starosti. V Sloveniji je leta 2019 zaradi raka jajčnikov zbolelo 163 žensk, kar predstavlja incidenco 15,6/100000, umrlo jih je 120. V 71,2 % je bila bolezen ob diagnozi v razsejanem stadiju. Številni drugi podatki so dostopni na spletnem portalu SLORA: www.slora.si.

Ginekolog

Ginekolog je specialist, ki najpogosteje prvi obravnava bolnico z rakom jajčnikov, bodisi na primarnem, sekundarnem ali terciarnem nivoju. V kolikor ginekolog na primarnem nivoju ugotovi prisotnost tumorja adneksov, bolnico napoti na sekundarni ali terciarni nivo. Pri tem tumorje, ki kažejo znake benignosti, zdravimo na ginekoloških oddelkih v vseh regionalnih bolnišnicah, seveda po predhodni preučitvi in opredelitvi tumorskega procesa. Bolnice, pri katerih obstaja velika verjetnost prisotnosti malignega tumorja jajčnikov, napotimo v terciarni center, saj je potrebno bolnice z rakom jajčnikov zdraviti v ustanovi, ki omogoča najboljše načine zdravljenja, od kirurškega, internističnega do obsevalnega, kakor tudi ustrezno anesteziološko in intenzivno podporo v primeru težjega poteka bolezni in zapletov zdravljenja.

Večino bolnic z rakom jajčnikov primarno operirajo ginekologi, nekatere pa so primarno operirane na kirurških oddelkih zaradi nezadostne predoperativne diagnostike ali nastanka akutnih stanj v trebuhu, ki se včasih pojavijo pri teh bolnicah. Maligne tumorje jajčnikov kirurško zdravimo tako, da iz organizma odstranimo čim več tumorske mase (citoreduktivna operacija). Pri kirurškem posegu naj bi dosegli maksimalno citoredukcijo, saj je preživetje bolnic neposredno odvisno od velikosti preostalega tumorja. Pri operaciji odstranimo tudi organe trebušne votline, v katere maligne celice najpogosteje zasevajo, tj. poleg jajčnikov še maternico in jajcevoda, medenične in paraaortne bezgavke, omentum in slepič. Poleg odstranitve vidnih tumorskih mas je izredno pomembna ugotovitev razširjenosti bolezni, saj lahko le na ta način bolnice uvrstimo v pravilni stadij in so tako po operaciji in histopatološki preiskavi odstranjenih tkiv in organov lahko deležne ustreznega zdravljenja.

Radiolog

Diagnostika raka jajčnikov je odvisna od diferencialne diagnostike adneksalnih tumorjev in tumefakcij. Dodatne informacije v diagnostiki raka jajčnikov pridobivamo s standardno rentgensko preiskavo pljuč, pa tudi z ultrazvočno preiskavo (UZ), računalniško tomografijo (CT), magnetnoresonančno preiskavo (MR) in pozitronsko emisijsko tomografijo (PET).

Transvaginalna ultrazvočna (UZ) preiskava je priročna, najhitrejša, najenostavnejša in najcenejša slikovna preiskava, ki omogoča prikaz in opredelitev tipnih in netipnih adneksalnih tumorjev.

Čeprav ta preiskava ne more zanesljivo odgovoriti na vprašanje, ali je tumor adneksov oz. jajčnikov malignen ali ne, je prva in nepogrešljiva metoda v pravočasnem diagnosticiranju raka jajčnikov, prav tako pa omogoča usmerjanje nadaljnjih diagnostičnih postopkov in kirurškega zdravljenja. Sočasna uporaba barvne doplerske tehnike in prikaz prekrvavitve tumorja prispeva k oceni malignosti. Za malignost so sumljivi naslednji UZ znaki: nehomogeni solidni tumorji, večlokularni tumorji, pregrade, debelejšje od 2 mm, solidni oz. papilarni vključki, tumorji, večji od 10 cm, obojestranski tumorji, močna prekrvavljenost in prisotnost ascitesa.

Računalniška tomografija (CT) z uporabo kontrastnega sredstva omogoča slikovni prikaz celotnega abdomna in prsnega koša ter razširjenosti bolezni. Obenem je nepogrešljiva pomoč v diferencialni diagnostiki in izključitvi druge primarne bolezni ter pri odločitvi in načrtovanju zdravljenja. CT lahko prikaže zasevke v omentumu, mezenteriju črevesa, retroperitonealnih bezgavkah, hepatoduodenalnem ligamentu, jetrih in vranici, deloma pa tudi po parietalnem peritoneju. Pozitronska emisijska tomografija (PET) v kombinaciji s CT (PET-CT) lahko prikaže oddaljene zasevke izven trebuha in je indicirana pri sumu nanje. Kot metoda je bolj uporabna v diagnostiki ponovitve bolezni.

Magnetnoresonančna preiskava (MR) s kontrastom je preiskava, ki poda natančnejše podatke o organih v abdomnu in tumorjih v njem, natančneje prikaže lego in strukturo tumorja, njegove meje in odnos do sosednjih organov. Z MR lažje ločimo benigne tumorje od malignih. Zaradi relativne nedostopnosti in visoke cene preiskave ta metoda v diagnostiki raka jajčnikov še ni široko uporabljena.

Anesteziolog

Vloga anesteziologa je ključnega pomena v predoperativni pripravi, med samo operacijo in v pooperativni skrbi bolnic z rakom jajčnikov. Priporoča se obravnavati vsake bolnice, ki bo podvržena večji operaciji, v anesteziološki ambulanti še pred samim posegom, z ustreznim usmerjanjem na potrebne preiskave in ukrepe, ki lahko izboljšajo zdravstveno stanje organizma med pripravo na operativni poseg. Med operacijo anesteziolog skrbi za dobro oksigenacijo tkiv in organov, korekcijo elektrolitov in sestave telesnih tekočin, vzdrževanje temperature in sodeluje v primeru kritičnih stanj, ki lahko nastopijo med vsako operacijo. V pooperativnem poteku sodeluje pri vzdrževanju ustrezne analgezije in v primerih, ko je potrebna intenzivna terapija, skupaj s kirurgom skrbi za operiranko. Pomembno vlogo ima tudi pri paliativnem zdravljenju, saj je del paliativnega tima.

Kirurg

Ginekolog in kirurg najpogosteje sodelujeta v primerih lokalno napredovalih tumorjev (preraščanje tumorja v danko, sigmo ali v sečni mehur), razsejanosti na potrebušnico (okrog 70 % bolnic z rakom jajčnikov) ali zasevkov v jetrih. V zvezi s tem je lahko potrebno sodelovanje kirurga, večšega kolorektalnih resekcij, ali kirurga specialista s področja hepatopankreatobiliarne

kirurgije. Pri večini bolnic z epitelijskim rakom jajčnikov se pri operaciji najprej opravi pregled trebušne votline in analiza izpirka iz nje, temu sledijo ekstrapasialna histerektomija, bilateralna salpingooforektomija ter odstranitev velike pečice. Glede na to, da so v bezgavkah pri približno 50 % bolnic prisotni zasevki, je indicirana tudi limfadenektomija ileoobturatornega področja, pri povečanih bezgavkah ob abdominalni aorti pa tudi ob aorti. Za določitev mikroskopskega razsoja obolenja se dodatno napravi tudi naključna biopsija potrebušnice iz diafragme, leve in desne stene medenice in parakoličnih žlebov. Kadar je obolenje na potrebušnici bolj razširjeno, je treba opraviti ustrezno peritonektomijo in po potrebi resekcijo prizadetih organov po načelih peritonektomije. V nekaterih primerih (manjše število karcinomskih nodusov, površinsko rastoč tumor, mucinozni tip raka itd.) se ne odločimo za ekstenzivne resekcije, ampak lokalno s potrebušnice in iz organov odstranimo karcinozo v kombinaciji s površinsko elektrokoagulacijo ali argonsko plazemsko koagulacijo sumljivih predelov na potrebušnici. Pri odstranjevanju takih sprememb iz votlih organov moramo biti še posebej previdni zaradi mogočih zapletov v smislu perforacije na mestu odstranitve rakavega tkiva. Priporočljivo je, da ta mesta prešijemo s seroznimi šivi, trebušno votlino pa je smiselno drenirati (pričakovano mesto nabiranja možnega iztekanja).

Patolog

Patolog ima izjemno pomembno vlogo pri opredelitvi tumorskih procesov na adneksih, saj od tega zavisi nadaljnje zdravljenje.

Epitelijske tumorje jajčnikov danes delimo v dve skupini glede na genetsko-molekularno ozadje in mesto nastanka. V prvi skupini so mejno maligni (ang. borderline) tumorji ter dobro diferencirani serozni in endometrioidni karcinomi (karcinomi nizkega gradusa), pa tudi mucinozni in svetlocelični karcinomi, ki so običajno omejeni na jajčnike, rastejo počasi in postopno preidejo iz benignih predstopenj v mejno maligne tumorje in nato karcinome. Pogosto jih imenujemo tudi tip I raka jajčnikov. V drugi skupini so slabo diferencirani serozni in endometrioidni karcinomi ter nediferencirani karcinomi (karcinomi visokega gradusa), ki so hitro rastoči tumorji, ob postavitvi diagnoze pogosto preraščajo površino jajčnikov in se širijo v mezosalpinks, mezenterij in omentum; imenujemo jih tudi tip II raka jajčnikov. Obe vrsti tumorjev se razlikujeta po načinu nastanka in genetskih okvarah. Maligne (in benigne) tumorje jajčnikov klasificiramo v večje skupine glede na celični izvor, nadalje pa še v podskupine glede na celično diferenciacijo. Trenutno je v uporabi FIGO klasifikacija raka jajčnikov iz leta 2014.

Genetik

Rak jajčnikov se lahko pojavlja v sklopu različnih dednih sindromov, najpogosteje obeh že opisanih. Ocenjuje se, da je 10–15 % rakov jajčnikov posledica podedovane genske okvare. Med dednimi sindromi v smislu raka se rak jajčnikov najpogosteje pojavlja v sklopu dednega sindroma raka dojke in/ali jajčnikov ter sindroma dednega nepolipoznega raka debelega črevesa in danke

(Lynchev sindrom). Pri vseh bolnicah z rakom jajčnikov je zato zelo pomembno natančno preveriti družinsko anamnezo in aktivno iskati nosilke mutacij, njihovim svojcem pa ponuditi genetski posvet in testiranje.

Po priporočilih evropskega združenja za ginekološko onkologijo in evropskega združenja internističnih onkologov (ESGO-ESMO) in ameriškega združenja za klinično onkologijo (ASCO) je testiranje za zarodne različice v genih *BRCA1* in *BRCA2* ter drugih genih, povezanih z dednimi raki jajčnikov, nujno pri vseh bolnicah z epiteljskim rakom jajčnikov, ne glede na klinične značilnosti tumorjev ali družinsko anamnezo. Po priporočilih ASCO je genotipizacija tumorjev potrebna za vse bolnice, ki nimajo dokazanih zarodnih PR/VPR v genih *BRCA1* ali *BRCA2*. Po priporočilih ESMO-ESGO je genotipizacija tumorjev nujna za določanje okvar v genih *BRCA1* in *BRCA2* pri bolnicah z nemucinoznim rakom jajčnikov. Če sta *BRCA1* in *BRCA2* nespremenjena, je treba razmisliti tudi o določanju okvar v drugih genih, ki sodelujejo v procesu homologne rekombinacije. Še posebej to velja za gene *RAD51C*, *RAD51D*, *BRIP1* in *PALB2*. Pri bolnicah s svetloceličnim karcinomom, mucinoznim karcinomom ali endometrioidnim karcinomom je potrebna genotipizacija tumorjev za opredelitev okvar v genih *MMR*, tj. genih za popravljanje DNA (»MisMatch Repair«), ali opredelitev mikrosatelitske nestabilnosti (MSI). Genotipizacija tumorjev za določanje okvar v genih *MMR* ali MSI se lahko izvaja tudi pri bolnicah z drugimi vrstami epiteljskega raka jajčnikov.

Zdravim nosilkam mutacij genov *BRCA* ali genov, ki so povezani z Lynchevim sindromom, svetujemo: Pri ženskah z dokazano mutacijo: priporočeni pregledi na 6 mesecev z ginekološkim UZ pregledom in kontrolo CA 125 (z začetkom pri 30.–35. letu starosti; konsenz strokovnjakov), 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. letu. Vsem ženskam z že znano boleznijo (jajčniki, jajcevodi, PPSC) se priporoča onkološko genetsko svetovanje.

Ob ponovitvi raka jajčnikov, ki je občutljiv na preparate platine, lahko internist onkolog bolnici z znano mutacijo *BRCA* predpiše tarčno zdravilo olaparib, ki je iz skupine t. i. inhibitorjev PARP. Olaparib je registriran za vzdrževalno zdravljenje po zaključenem zdravljenju s kemoterapijo na osnovi platine, če je bilo zdravljenje s kemoterapijo učinkovito. Ženske moramo usmeriti na ambulantne presejalne preglede, najboljše v subspecializirane zdravstvene centre, pri katerih pri obravnavi sodeluje multidisciplinarni tim. Prav tako vse, ki bi rade opravile preventivne operacije, napotimo k ustreznim specialistom na obravnavo za dogovor o operacijah. Omogočena mora biti tudi obravnava pri kliničnem psihologu.

Internistični onkolog

Sistemsko zdravljenje s kemoterapijo je temeljno zdravljenje večine malignih tumorjev jajčnikov, in to tako pri zdravljenju primarne bolezni kot tudi pri zdravljenju njene ponovitve. Uporabljamo

različne citostatične sheme, praviloma na osnovi platine. V sistemskem zdravljenju epiteljskega raka jajčnikov uporabljamo tudi dve tarčni zdravili, bevacizumab (zaviralec VEGF) in olaparib (zaviralec PARP). Včasih, v primeru pozitivnih hormonskih receptorjev, uporabljamo tudi hormonsko terapijo. Pri primarnem zdravljenju epiteljskega raka jajčnikov uporabljamo sistemsko zdravljenje bodisi kot dopolnilno (adjuvantno), predoperativno (neoadjuvantno) ali paliativno zdravljenje.

Radioterapevt

Najpomembnejšo vlogo pri zdravljenju raka jajčnikov imata kirurško in sistemsko zdravljenje. Obsevanje se večinoma uporablja pri zdravljenju napredovale bolezni, ko sta kirurško in sistemsko zdravljenje izčrpana. Obsevanje pri raku jajčnikov lahko razdelimo na dopolnilno obsevanje v sklopu primarnega zdravljenja raka jajčnikov, reševalno obsevanje ostanka bolezni (po primarnem zdravljenju ali pri ponovitvi bolezni) in paliativno obsevanje pri razširjenem raku jajčnikov.

Psiholog

Izpoved bolnice, da je bila še včeraj popolnoma zdrava in je živela polno življenje v krogu svoje družine, danes pa se bori s smrtno boleznijo in se sprašuje, ali bo videla svoje otroke odrasti, kaže, kako bolezen naglo in globoko poseže na vsa področja življenja. Kljub dosežkom medicine na področju obvladovanja raka je ta bolezen namreč še vedno prevečkrat sinonim za smrt, bolečino, trpljenje in povzroča globoko čustveno stisko. Psihološka stiska ali psihološki distress je opredeljena kot neprijetna čustvena, psihološka, socialna ali duhovna izkušnja, ki bolnice lahko ovira pri spoprijemanju z boleznijo in zdravljenjem. Zajema vse, od običajnih in še normalnih občutij ranljivosti, žalosti, strahu, pa vse do ovirajočih problemov, kot so depresivnost, anksioznost, prilagoditvene motnje, somatoformne in spolne motnje. Za prepoznavanje psihološke stiske se uporablja lestvica (ang. distress thermometer), po kateri bolnice svojo stisko ocenjujejo od 1 do 10. Pri oceni nad 5 potrebujejo poleg podpore ožjega in širšega socialnega okolja in zdravstvenega osebja tudi napotitev v ustrezno obravnavo, in sicer glede na izražene težave. Lestvica psihološke stiske se je izkazala kot veljaven presejalni instrument pri prepoznavanju potreb po psihosocialni obravnavi in njenem načrtovanju.⁵ Ob različnih intenzitetah čustvenih odzivov bolnic je treba prepoznati mejo med še normalnimi in že patološkimi odzivi. Psihoonkološke raziskave kažejo, da psihološka stiska pri 30–40 % bolnic že pomeni eno od psihičnih motenj. Tudi do 50 % bolnic, ki izkazujejo znake duševne motnje, ostaja neprepoznanih in posledično neustrezno obravnavanih.

Paliativni tim

Paliativna oskrba je pomemben, nepogrešljiv sestavni del zdravstvene oskrbe bolnikov z neozdravljivo boleznijo in se izvaja na vseh ravneh zdravstvenega sistema. Začne se lahko že zgodaj po diagnozi neozdravljive bolezni in se nadaljuje v procesu umiranja, smrti in žalovanja. Svetovna zdravstvena organizacija opredeljuje paliativno oskrbo kot oskrbo bolnikov z neozdravljivo boleznijo in njihovih bližnjih. Njen namen je izboljšati kakovost življenja bolnikov in njihovih bližnjih s preventivnimi ukrepi in lajšanjem trpljenja, tako da omogočimo zgodnje odkrivanje, oceno in ustrezno obravnavo bolečine in drugih telesnih, psiholoških, socialnih in duhovnih težav. Za kakovostno obravnavo teh težav je potreben paliativni tim strokovnjakov, v katerem so zdravnik, medicinska sestra, patronažna medicinska sestra, socialni delavec, klinični psiholog, delovni terapevt, fizioterapevt, dietetik, izvajalec duhovne oskrbe in prostovoljci. Obseg njihove pomoči je odvisen od potreb bolnika in njegovih bližnjih ter se stopnjuje od začetka bolezni do smrti. Pri tem je zelo pomemben enakopraven in aktiven odnos z bolnikom in njegovimi bližnjimi, ki zagotavlja, da bolnikove vrednote vodijo vse klinične odločitve. Dandanes so pozitivni učinki paliativne oskrbe znanstveno dokazani glede na učinkovitost in ekonomičnost ter realizirani v mnogih razvitih državah.

Sledenje

Bolnice z malignimi tumorji je treba po zdravljenju spremljati zaradi pravočasnega odkritja ponovitve bolezni in zdravljenja stranskih pojavov. Prvi dve leti po zaključenem zdravljenju bolnic z rakom jajčnikov 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, transvaginalna ultrazvočna preiskava ter kontrola tumorskega označevalca CA 125 (+/- HE4). V primeru suma na ponovitev bolezni (če je klinični pregled sumljiv za ponovitev bolezni ali če gre za porast vrednosti CA 125) je treba opraviti slikovne diagnostične preiskave, s katerimi ugotovimo in potrdimo obseg in razširjenost ponovitve. Diagnostične preiskave, ki jih lahko opravimo, so: ultrazvočna preiskava trebušnih organov, preiskava trebuha z računalniško tomografijo (CT), preiskava trebuha z magnetno resonanco (MR), preiskava s pozitronsko emisijsko tomografijo (PET-CT), rentgensko slikanje pljuč in citološki pregled ascitesa oz. drugih sumljivih sprememb. Vsem bolnicam, ki imajo slabo diferenciranega (G3) seroznega raka jajčnikov, svetujemo obravnavo v ambulantni za genetsko svetovanje in testiranje, če tega še niso opravile.

Literatura

1. Register raka RS. Rak v Sloveniji 2019. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana. Epidemiologija in register raka. Register raka Republike Slovenije; 2022.

2. Colombo N, Sessa C, du Bois A, Ledermann J, McCluggage WG, McNeish I, Morice P, Pignata S, Ray-Coquard I, Vergote I, Baert T, Belaroussi I, Dashora A, Olbrecht S, Planchamp F, Querleu D, on behalf of the ESMO–ESGO Ovarian Cancer Consensus Conference Working Group. ESMO–ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease. *Int J Gynecol Cancer* 2019; 29: 728–60.
3. Timmerman D, Planchamp F, Bourne T, Landolfo C, du Bois A, Chiva L, Cibula D, Concin N, Fischerova D, Froyman W, Madueño GG, Lemley B, Loft A, Mereu L, Morice P, Querleu D, Testa AC, Vergote I, Vandecaveye V, Scambia G, Fotopoulou C. ESGO/ISUOG/IOTA/ESGE Consensus Statement on pre-operative diagnosis of ovarian tumors. *Int J Gynecol Cancer* 2021; 31: 961–82.
4. Matulonis UA, Sood AK, Fallowfield L, Howitt BE, Sehouli J, Karlan BY. Ovarian cancer. *Nat Rev Dis Primers* 2020; 2: 16061.
5. Takač I. Kirurško zdravljenje malignih tumorjev jajčnikov. V: Takač I, ur. Ginekološka onkologija. Maribor: Medicinska fakulteta Univerze v Mariboru, 2020: p. 753–66.
6. Kovačević N, Šegedin B, Merlo S, ur. Priporočila za obravnavo bolnic z rakom jajčnikov, jajcevodov in s primarnim peritonealnim seroznim rakom v Sloveniji. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, 2022.

Why we need to take out the tubes: The rationale for prophylactic/opportunistic salpingectomy

Karl Tamussino

In 2001 a young Dutch gynecologist identified what he called “dysplasias” in the tubal fibria of adnexa removed from women with BRCA mutations [1]. Intense subsequent research established these lesions, now called serous tubal intraepithelial carcinomas (STICs), as the precursors of high-grade serous ovarian and tubal cancers [2]. Epidemiologic data indicate that women after salpingectomy have a markedly lower risk of developing ovarian cancer [3]. These data have led numerous professional societies, beginning with the Society Canada, to recommend prophylactic/opportunistic bilateral salpingectomy (PBS) at the time of gynecologic surgery in appropriate women [4]. This strategy has been widely adopted in Austria and other countries [5]. We are now exploring PBS at the time on nongynecologic procedures, such as laparoscopic cholecystectomy [6]. This promises an opportunity to protect against the most common cause of gynecologic cancer death.

References

1. Piek et al. Dysplastic changes in prophylactically removed Fallopian tubes of women predisposed to developing ovarian cancer. *J Pathol* 2001;195:451-56.
2. Kurman RJ, Shih IM. Molecular pathogenesis and extraovarian origin of epithelial ovarian cancer – shifting the paradigm. *Hum Pathol* 2011;42:918-31.
3. Falconer et al. Ovarian cancer risk after salpingectomy: a nationwide population-based study. *JNCI* 2015;107: pii: dju410.
4. Potz et al. Incidental (prophylactic) salpingectomy at benign gynecologic surgery and cesarean section: a survey of practice in Austria. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2016;76: 1325–1329.
5. Ntoumanoglou-Schuiiki [Rief] et al. Opportunistic salpingectomy for prevention of ovarian cancer: what do national societies advise? *EJOGRB* 2018; 225: 110–112.
6. Tomasch et al. Prophylactic salpingectomy for prevention of ovarian cancer at the time of elective laparoscopic cholecystectomy. *BJS* 2020;107:519-24.

Vloga PARP inhibitorjev pri zdravljenju raka jajčnikov

Mirjana Pavlova Bojadžiskl

Izvleček

Paradigma zdravljenja epiteljskega raka jajčnikov in zlasti seroznega raka jajčnikov visoke stopnje se je v zadnjih 5 letih hitro spreminjala. Preskušanje SOLO-1 je spremenilo standardno zdravljenje bolnic z na novo diagnosticiranim, napredovalim rakom jajčnikov z mutacijo v genih BRCA 1,2 in pokazalo, da je olaparib v primerjavi s placebom bistveno zmanjšal tveganje za smrt ali napredovanje bolezni ter klinično izboljšal celokupno preživetje. Skupaj s poznejšimi preskušnji zaviralcev PARP, pri bolnikih ne glede na status mutacije BRCA, vključno s PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012 in PAOLA-1, imamo širšo izbiro zdravljenja, ki ga je mogoče molekularno prilagoditi bolnikom, z odobritvijo zdravljenja z olaparibom pri raku jajčnikov z mutacijo v genih BRCA 1,2, olaparibom in bevacizumabom pri bolnic z pomanjkanjem homologne rekombinacije (HRD+) in niraparib neodvisno od statusa HRD ali BRCA. S temi možnostmi in z razpoložljivostjo olapariba, nirapariba in rukapariba za ponavljajočo bolezen, ki je odgovorila na platino, lahko zdaj odložimo napredovanje raka jajčnikov in s tem časovno točko, ko bodo bolnice potrebovale novo linijo zdravljenja.

Uvod

Epitelijski rak jajčnikov je drugi najpogostejši ginekološki rak v Sloveniji. Kljub napredovali diagnostiki je bolezen v večini primerov diagnosticiran v napredovalem stadiju(III,IV). 5 letno preživetje bolnic je približno 40%. Prvo zdravljenje temelji na ustreznem kirurškem posegu. Po optimalni citoredukciji sledi sistemsko zdravljenje. Priporočena je kombinirana kemoterapija na osnovi platine (karboplatin, cisplatin) in paklitaksela. Pri 5–10 % bolnic lahko posledica mutacij v genih BRCA1/2. Pri seroznemu karcinomu visokega gradusa je verjetnost mutacije v genih BRCA1/2 (13–22 %). Mutacija je lahko prisotna v somatskih ali v zarodnih celicah.

Paradigma zdravljenja epiteljskega raka jajčnikov in zlasti seroznega raka jajčnikov visoke stopnje se je v zadnjih 5 letih hitro spreminila, tako da indikacije zdravljenja s zaviralci PARP se je razširila tako, da ne vključuje le bolnic z mutacijo v genih BRCA 1/2 in s pomanjkanjem homologne rekombinacije, temveč je možno tudi pri bolnic brez pomanjkanje homologne rekombinacije.

Poli (adenozin difosfat-riboza) polimeraza ali PARP je skupno ime za družino proteinov, v katero spada 18 encimov. Vsem je skupno to, da katalizirajo reakcijo ADP-ribozilacije, to je dodajanje ADP-riboznih enot na tarčne proteine, največkrat na glutamat, redkeje aspartat ali lizin. . Predvsem je pomembna vloga pri popraviljanju napak na DNA, kjer PARP deluje kot signal za

aktivacijo popravljalnih mehanizmov DNA, lahko pa tudi aktivira poti celične smrti ali uravnava transkripcijo določenih genov. Najbolje raziskana je vloga pri popravljanju enojnih prelomov DNA, torej prelomov ene verige dvojne vijačnice. Za njihovo popravljanje je v celici odgovoren mehanizem z imenom »popravlanje z izrezovanjem baze« ali BER (base excision repair). Zaradi pomembne vloge pri mehanizmih popravljanja DNA je PARP postal pomembna tarča za načrtovanje protitumorskih zdravil. Veliko zanimanje za zaviralce PARP pa sta sprožili vzporedni objavi Farmerja in Bryanta leta 2005, ki sta pokazali, da so rakave celice s homozigotno mutacijo genov BRCA1 ali BRCA2 izjemno občutljive na zaviralce PARP. PARP namreč skrbi za odpravo napak na enojni verigi; te so pogoste, saj lahko nastanejo spontano zaradi običajnega celičnega metabolizma, lahko pa so tudi sprožene z alkilirajočimi sredstvi ali ionizirajočim sevanjem. Za tumorske celice je značilno, da se delijo hitreje in pogosteje od zdravih celic, zato je časa za popravilo poškodbe manj. Če taka celica enojnega preloma ne odpravi, replikacijske vilice v fazi celičnega cikla S naletijo nanj, kar vodi do nastanka dvojnega preloma in porušitve. Tako napako bi zdrava celica odpravila s homologno rekombinacijo – če ta poteka nemoteno, celica lahko preživi kljub neaktivnosti PARP. Vendar sta za proces homologne rekombinacije ključna proteina BRCA1 ali BRCA2, prvi deluje kot ogrodje za vezavo ostalih encimov homologne rekombinacije, drugi pa skrbi za pravilno delovanje Rad51, ki je odgovoren za iskanje homologne regije. Ob mutaciji BRCA1/2, homologna rekombinacija ne poteka, celici pa so odvzete vse možnosti, da bi poškodbo odpravila, kar vodi v celično smrt.

Inhibicija PARP bo torej citotoksična le za tumorske celice in ne za ostale celice v telesu. Tak princip, kjer je okvara enega samega gena ali proteina praktično neškodljiva, postane pa smrtna v kombinaciji z okvaro drugega proteina, imenujemo princip celične sintezne smrtnosti.

Zaviralci PARP pri vzdrževalnim zdravljenjem rakov jajčnikov

Pri bolnicah z napredujočo boleznijo (stadij IIIB, IIIC, IV) imamo za vzdrževalno zdravljenje na voljo dve vrsti tarčnih zdravil: bevacizumab in zaviralce PARP (angl. poly (ADP-ribose) polymerase).

Olaparib

Olaparib je prvo registrirano tarčno zdravilo iz skupine zaviralcev PARP proteinov, ki sodelujejo pri popravljanju napak v deoksiribonukleinski kislini (DNK). Pri bolnicah z napredujočim (FIGO stadij III in IV) epitelijskim rakom jajčnikov, jajcevodov ali PPSC visoke stopnje malignosti z zarodno ali somatsko mutacijo gena BRCA 1/2 z delnim ali popolnim odgovorom, po zaključeni prvi liniji kemoterapije na osnovi platine je olaparib registriran kot monoterapija za vzdrževalno zdravljenje po zaključeni kemoterapiji. Olaparib je peroralno zdravilo v obliki tablet (tablete 150 mg in 100 mg). Priporočen začetni dnevni odmerek olapariba je dvakrat 300 mg, trajanje vzdrževalnega zdravljenja je 24 mesecev. Bolnice, ki imajo po 2 letih znake bolezni in bi jim

nadaljevanje zdravljenja po mnenju internista onkologa dodatno koristilo, lahko zdravljenje prejemajo več kot 2 leti.

Varnost in učinkovitost olapariba za vzdrževalno zdravljenje so raziskali pri bolnicah z na novo diagnosticiranim, napredovalim (stadij III-IV po FIGO), seroznim ali endometrioidnim rakom jajčnikov visokega gradusa in mutacijo gena BRCA1/2 (BRCA1/2m) po zaključeni prvi liniji kemoterapije na osnovi platine, in sicer v randomiziranem, dvojno slepem, s placebom kontroliranim, multicentričnem preskušanju III. faze Solo -1. Študija je pokazala klinično pomembno in statistično značilno izboljšanje PFS po oceni raziskovalca za olaparib v primerjavi s placebom. Po 5 letnem sledenju je bilo 48.3% bolnic v olaparib skupini in 20.5% bolnic v placebo skupini brez znakov za napredovanje bolezni. Največ smrtnih dogodkov zaradi raka jajčnikov je v obdobju 5-10 let po diagnozi. Zaradi tega je bila narejena deskriptivna analiza, po 7 letih sledenja kot pomembna časovna točka za oceno preživetja.

Deskriptivna analiza je bila objavljena na letošnjem ESMO kongresu in je pokazala klinično pomembno izboljšanje celokupnega preživetja.

Pri dozorelost podatkov 38.1%, mediana celokupnega preživetja ni bila dosežena pri bolnicah ki so prejemale olaparib in 75.2 mesecev v placebo skupini z razmerjem tveganja za celokupno preživetje (OS) HR 0.55 (95% IZ 0.40; 0.76;)

Po 7 letih 45.3% bolnic ki so prejemale olaparib v primerjavi z 20.6% bolnic v placebo skupini so bile žive in še niso prejele prvo naslednjo linijo zdravljenja. Incidenca MDS/AML ostaja nizka in nove primarne maligne bolezni ostajajo dobro uravnotežene med skupinami.

Niraparib

Niraparib je zaviralec poli-(ADP-riboza) polimeraz (PARP), in sicer PARP1 in PARP2, ki imata vlogo pri popravljanju poškodb DNA. Študije in vitro so pokazale, da citotoksičnost, ki jo spodbuja niraparib, morda vključuje zaviranje encimske aktivnosti PARP in povečano tvorbo kompleksov PARP-DNA, ki privedejo do poškodb DNA, apoptoze in celične smrti. Je drugi zaviralec PARP, ki je registriran kot monoterapija za vzdrževalno zdravljenje pri bolnicah z napredovalim epitelijskim rakom jajčnikov, jajcevodov ali PPSC visoke stopnje malignosti z mutacijo gena BRCA 1/2 ali brez nje z delnim ali popolnim odgovorom po zaključeni prvi liniji kemoterapije na osnovi platine. Niraparib je peroralno zdravilo v obliki kapsul (kapsule 100 mg). Priporočen začetni dnevni odmerek nirapariba je 200 mg ali 300 mg v enem odmerku, trajanje vzdrževalnega zdravljenja je 36 mesecev.

Preskušanje PRIMA je bilo dvojno slepo, s placebom kontrolirano preskušanje III. faze, v kateri so bolnice s popolnim ali delnim odzivom na prvo linijo kemoterapije na osnovi platine v razmerju 2:1 randomizirali na niraparib ali na usklajen placebo. Randomizacija je bila stratificirana po

najboljšem odzivu v prvi liniji zdravljenja s platino (popoln odziv v primerjavi z delnim odzivom), neoadjuvantni kemoterapiji (NAKT) ("da" ali "ne") in stanju pomanjkanja homologne rekombinacije (HRD - homologous recombination deficiency) ["pozitivno (pomanjkanje HR)", "negativno (ustrezna HR)" ali "ni določeno"]. Preskušanje PRIMA je pri bolnicah, randomiziranih na niraparib, pokazala statistično značilno izboljšanje preživetja brez napredovanja bolezni (PFS) v primerjavi z bolnicami, randomiziranimi na placebo, in sicer tako v populaciji s pomanjkanjem HR kot v celotni populaciji. Sekundarni opazovani dogodki učinkovitosti so vključevali preživetje brez napredovanja bolezni po prvem nadaljnjem zdravljenju (PFS2) in celokupno preživetje. Znotraj populacije s pomanjkanjem HR so v podskupini bolnic z BRCA-mutiranim rakom jajčnikov (N = 223) ugotovili razmerje ogroženosti 0,40 (95-% IZ: 0,27; 0,62). V podskupini bolnic s pomanjkanjem HR, a brez mutacije BRCA, so ugotovili razmerje ogroženosti 0,50 (95-% IZ: 0,31; 0,83). V populaciji z ustrezno HR (N = 249) je bilo razmerje ogroženosti 0,68 (95-% IZ: 0,49; 0,94).

Olaparib v kombinaciji z bevacizumabom

Registrirano je tudi kombinirano vzdrževalno zdravljenje z bevacizumabom in olaparibom pri bolnicah s pomanjkanjem homologne rekombinacije (angl. homologous recombination deficiency, HRD), opredeljeno z mutacijo gena BRCA 1/2 in/ali genomsko nestabilnostjo, z delnim ali popolnim odgovorom po zaključeni prvi liniji kemoterapije na osnovi platine. Študija PAOLA-1 je bila randomizirano, dvojno slepo, s placebom kontrolirano multicentrično preskušanje III. faze, ki je primerjalo učinkovitost in varnost olapariba (300 mg [2 x 150 mg v tabletah] dvakrat na dan) v kombinaciji z bevacizumabom (15 mg/kg telesne mase enkrat na 3 tedne v intravenski infuziji) ter placeba v kombinaciji z bevacizumabom za vzdrževalno zdravljenje bolnic z napredovalim (stadij III in IV po FIGO) epitelijskim rakom visokega gradusa jajčnikov, jajcevodov ali primarnim peritonealnim rakom po prvi liniji kemoterapije na osnovi platine v kombinaciji z bevacizumabom. Zdravljenje z bevacizumabom je v celoti trajalo do 15 mesecev/22 ciklusov, vključno z obdobjem uporabe s kemoterapijo in uporabe kot vzdrževalno zdravljenje.

Primarna analiza je pokazala izboljšano preživetje brez napredovanja bolezni (PFS) dobiti (HR 0.59, 95% CI 0.49–0.72; $P < 0.001$), posebej pri bolnic s pomanjkanjem homologne rekombinacije (HRD+; BRCA1/2 mutacijo [BRCAm] in/ali genomsko nestabilnostjo).

Po 5 letih sledenja na ESMO kongresu 2022 je bila predstavljena posodobljena analiza, ki je pokazala izboljšano celokupno preživetje pri bolnic z pomanjkanjem homologne rekombinacije (HRD+) z razmerjem tveganja (HR 0.62, 95% IZ 0.45;0.85; 5 letno celokupno preživetje 65.5% v primerjavi s 48.4%), z dobiti pri HRD+ bolnic z/ brez sBRCA mutacije.

Brez dobiti v skupini brez pomanjkanja homologne rekombinacije, razmerje tveganja (HR 1.19, 95% IZ 0.88;1.63)

Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije (ZZZS) je odobril financiranje zdravljenja z zdravili bevacizumab, olaparib in niraparib v monoterapiji, medtem ko financiranje zdravljenja s kombinacijo olapariba in bevacizumaba v Sloveniji za zdaj še ni odobreno.

Zaviralci PARP pri zdravljenju ponovitve raka jajčnikov

Če bolnica v predhodnem zdravljenju še ni prejela zaviralca PARP, v primeru ponovitve bolezni lahko ga uporabimo kot vzdrževalno zdravljenje po delnem ali popolnem odgovoru na kemoterapijo na osnovi platine ali kot monoterapijo. Olaparib, niraparib in rukaparib so registrirani za vzdrževalno zdravljenje odraslih bolnic, pri katerih se je ponovil epitelijski rak jajčnikov, jajcevodov ali PPSC visoke stopnje malignosti z delnim ali popolnim odgovorom na kemoterapijo na osnovi platine.

Olaparib

Varnost in učinkovitost olapariba kot vzdrževalnega zdravljenja so raziskali v Solo-2, randomiziranem, dvojno slepem, s placebom kontroliranim preskušanjem III. faze pri bolnicah, ki so imele PSR raka jajčnikov, jajcevodov ali primarnega peritonealnega raka z germinalno mutacijo gena BRCA1/2.

Študija je primerjala učinkovitost vzdrževalnega zdravljenja z olaparibom, uporabljanim do napredovanja bolezni, in uporabo placeba pri bolnicah s slabo diferenciranim seroznim ali endometrioidnim rakom jajčnikov, ki so bile v odzivu (popolnem odzivu [CR] ali delnem odzivu [PR]) po dokončanju kemoterapije na osnovi platine. Študija je dosegla svoj primarni cilj in je dokazala statistično značilno izboljšanje preživetja brez napredovanja bolezni (PFS) z olaparibom v primerjavi s placebom z ROg 0,30 (95 % IZ 0,22 do 0,41, $p < 0,0001$, mediana 19,1 mesecev z olaparibom in 5,5 meseca s placebom).

Niraparib

Varnost in učinkovitost nirapariba kot vzdrževalnega zdravljenja so proučevali v randomiziranem, dvojno slepem, s placebom kontroliranim mednarodnem preiskovanju 3. faze (NOVA) pri bolnicah z relapsom v glavnem na platino občutljivega seroznega epitelijskega karcinoma jajčnika, jajcevoda ali primarnega peritonealnega raka visoke stopnje, ki je bil občutljiv na platino.

Študija je dosegla svoj primarni cilj statistično značilnega izboljšanja PFS za vzdrževalno monoterapijo z niraparibom v primerjavi s placebom v kohorti z mutacijo gena BRCA (HR 0,27;

95-% IZ*: 0,173; 0,410; $p < 0,0001$) in v celotni kohorti ne-gBRCAmut (HR 0,45; 95-% IZ*: 0,338; 0,607; $p < 0,0001$).

Rukaparib je poleg tega registriran kot monoterapija za zdravljenje ponovitve epiteljskega raka jajčnikov, jajcevodov ali PPSC visoke stopnje malignosti z zarodno ali somatsko mutacijo gena BRCA 1/2 za bolnice po dveh ali več linijah zdravljenja s kemoterapijo na osnovi platine in z nezmožnostjo nadaljnega zdravljenja s kemoterapijo na osnovi platine.

V Sloveniji je ZZS do zdaj odobril financiranje vzdrževalnega zdravljenja ponovitve bolezni z zdravili bevacizumab, olaparib in niraparib, če bolnice s temi zdravili predhodno še niso bile zdravljene. Zdravilo bevacizumab je indicirano ne glede na mutacijo v genu BRCA 1/2, apliciramo ga intravensko vsake tri tedne, priporočen odmerek je 15 mg/kg. Olaparib je v Sloveniji ZZS odobril samo za bolnice s somatsko ali zarodno mutacijo gena BRCA 1/2. Priporočljiv začetni odmerek olapariba je dvakrat 300 mg dnevno. Niraparib je indiciran ne glede na prisotnost mutacije v genu BRCA 1/2. Priporočljiv začetni odmerek nirapariba je 200 mg ali 300 mg dnevno v enem odmerku. Vzdrževalno zdravljenje z zdravili bevacizumab, olaparib in niraparib pri zdravljenju ponovitve bolezni poteka do napredovanja bolezni ali do pojava toksičnosti.

Literatura

1. Kenig, Saša Zaviralci poli(adenozin difosfat-riboza) polimeraze pri zdravljenju raka. Farmaceutski vestnik, 2017 letnik 68, številka 3, str. 203-209. URN:NBN:SI:DOC-XFRU0B80 from <http://www.dlib.si>
2. N.Kovačević, B.Šegedin, S.Merlo Priporočila za obravnavo bolnic z rakom jajčnikov, jajcevodov in s primarnim peritonealnim seroznim rakom v Sloveniji, Onkološki Inštitut Ljubljana, 2022 ISBN 978-961-7029-47-5 Cobiss.SI-ID 124802051
3. P.DiSilvestro, S.Banerjee Overall survival (OS) at 7-year follow up (f/u) in patients (pts) with newly diagnosed advanced ovarian cancer (OS) and a BRCA mutation (BRCAm) who received maintenance olaparib in the SOLO1/GOG-3004 trial abstract 5170 ESMO Congress Paris 2022
4. Gonzales Martin A, Podhuri B, Vergote I, Niraparib in patients with newly diagnosed ovarian cancer, dec 2019 N Engl J Med 2019; 381:2391-2402
5. Mirza M.R, Monk B.J Niraparib maintenance therapy in platinum sensitive recurrent ovarian cancer, dec 2016 N Engl J Med 2016; 375:2154-2164
6. Poveda A, Floquet A, Ledermann JA, Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a final analysis of a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2021 May; 22(5):620-631. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00073-5. Epub 2021 Mar 18. PMID: 33743851

7. Neff RT, Senter L, Salani R. BRCA mutation in ovarian cancer: testing, implications and treatment considerations. *Ther Adv Med Oncol.* 2017 Aug;9(8):519-531. doi: 10.1177/1758834017714993. Epub 2017 Jun 19. PMID: 28794804; PMCID: PMC5524247.

Nizko maligni serozni karcinom jajčnikov

Borut Kobal

Povzetek

Nizko maligni serozni rak jajčnika (NMSRJ) predstavlja ločeno entiteto po kliničnih in patoloških lastnostih glede na visoko maligni serozni rak jajčnika . Kljub ugodnejši prognozi in daljšim časovnim razdobjem do ponovitve bolezni, predstavlja ta oblika raka enako resno bolezen s slabim preživetjem. Novejše raziskave gredo predvsem v smer odkrivanja molekularnih tarčnih zdravil, na podlagi odkrivanja genetskih mutacij pri NMSRJ.

Podajamo kratek pregled novejših literature in smernic pri zdravljenju NMSRJ, predvsem raziskav povezanih s tarčnimi zdravili in vlogo kirurgije pri ponovitvah bolezni. O slednji razpravljamo na primeru iz prakse.

NMSRJ ima ugodnejšo prognozo kot visoko tvegani serozni rak jajčnika . Primarna kompletna citoredukcija je temelj zdravljenja, saj je relativno slabo odziven na kemoterapijo. Pri ponovitvah bolezni so odločitve o zdravljenju personalizirane in obsegajo sekundarno citoredukcijo, kemoterapijo in endokrino terapijo. V zadnjih letih pa se v kliničnih okoljih raziskujejo molekularna tarčna zdravila, predvsem zaviralci MEK ki zavirajo z mitogenom aktivirana encima protein kinaze (MAPK) in zaviralci Cyclin odvisne kinaze (CDK).

Uvod

Nizko maligni serozni rak jajčnika (NMSRJ) predstavlja ločeno entiteto po kliničnih in patoloških ter molekularnih lastnostih glede na visoko maligni serozni rak jajčnika (angl. HGSOE). Kot posebna entiteta je bil v WHO klasifikaciji tumorjev jajčnika razvrščen leta 2014. Predstavlja 1,02-3,64% vseh rakov jajčnika, delež med seroznimi raki jajčnika je okrog 4,69%. Pogosto vzniknejo iz mejno malignih seroznih rakov jajčnika, redko nastanejo de novo, praviloma so obolele ženske mlajše (40-50 let).

Kot ločena entiteta ima za tumor značilne somatske mutacije, ki večinoma prizadenejo Mitogeno aktivirano Protein Kinazo (MAPK). Poleg standardnega zdravljenja s citoreduktivno kirurgijo in nadaljevanjem zdravljenja s kombinacijo platine in taxana, se danes pri ponovitvi bolezni intenzivno evaluirajo uvedba molekularnih tarčnih zdravil, predvsem kombinacija MEK inhibitorjev in hormonskega zdravljenja, kot tudi drugih molekularnih tarčnih zdravil kot na primer inhibitorje od Cyclina odvisne Kinaze in Metformina.

V prispevku podajamo kratek pregled dosedanjih spoznanj pri začetnem zdravljenju NMSRJ, kot pri njegovih ponovitvah.

Diagnoza in zdravljenje NMSRJ

Simptomi NMSRJ se ne razlikujejo od splošnih simptomov pri raku jajčnika. V pred- operativni diagnostiki so pomembne slikovne preiskave, s katerimi lahko izkušeni do neke mere ločijo med visoko malignim in nizko malignim seroznim rakom, oziroma med mejno malignim seroznim tumorjem jajčnika in NMSRJ. CA-125 je običajno zmerno povišan.

V odvisnosti od stadija (FIGO klasifikacija 2014) pri odkritju bolezni, je primarno zdravljenje kirurško. Na podlagi celovite kirurške ocene razširjenosti bolezni se lahko pri stadijih IA do IC₁ odločamo za ohranitev rodne sposobnosti pri mladih ženskah, ki si še želijo roditi. Pri ostalih stadijih je kirurško zdravljenje citoreduktivno in vključuje vse postopke za celovito oceno razširjenosti bolezni. Za neoadjuvantno kemoterapijo, ki ji sledi intervalna citoreduktivna operacija se odločamo le izjemoma. Ostanek bolezni po kirurškem zdravljenju predstavlja najpomembnejši prognostični dejavnik.

Standardno sistemsko zdravljenje vključuje kombinacijo platine in taxana, vendar je treba poudariti da je kemosenzitivnost teh tumorjev nizka. Enako velja tudi za druge vrste kemoteapevtikov. ESGO v svojih priporočilih dodaja še Bivazicumab kot vzdrževalno zdravljenje. Zaradi prisotnosti estrogenskih in progesteronskih receptorjev je ena od izbir vzdrževalnega zdravljenja tudi hormonsko zdravljenje, najpogosteje z Letrozolom (Femara). Hormonsko zdravljenje lahko uporabimo tudi kot samostojno prvo zdravljenje, ali za stabilizacijo bolezni pri njeni ponovitvi.

Pri ponovitvi bolezni pride, pri izbranih bolnicah, kot prva izbira v poštev sekundarna citoredukcija s katero lahko dosežemo daljše obdobje brez bolezni. Osnovni kriterij za sekundarno citoredukcijo je dolg interval brez bolezni in odsotnost karcinoze. V naši praksi imamo primer 32-letne bolnice, ki je v letu 2014 imela primarno citoreduktivno operacijo zaradi razširjenega nizko malignega peritonealnega raka. Prejela je adjuvantno sistemsko zdravljenje in bila brez bolezni do leta 2018. Sledila je druga citoreduktivna operacija in vzdrževalno zdravljenje s Femaro. Pri obeh citoreduktivnih operacijah ni bilo makroskopskega ostanka bolezni. Drugi recidiv, izolirana metastaza v mišični steni trebuha, je bila odstranjena kirurško leta 2020. Konec leta 2021 se je bolezen razplamtela s številnimi depoziti po trebušni votlini, v mišični steni in z večjim tumorjem v mali medenici. Poskus ponovne citoredukcije ni bil uspešen in bolnica je trenutno na simptomatskem zdravljenju.

Molekularnan tarčna zdravila

Posebej tista, ki so že odobrena za zdravljenje drugih rakov (melanom, rak dojke, rak pljuč) se intenzivno preučujejo tudi pri NMSRJ.

MEK inhibitorji: Selumetinib; pri zdravljenju 52 bolnic s ponovitvijo NMSRJ so dosegli kompletni ali delni odgovor pri eni in sedmih bolnicah (skupaj 15,4%). Pri 34-ih je bolezen ostala stabilna (65.4%). Odgovor na selumetinib ni bil v korelaciji z mutacijo RAS/RAF.

65 bolnic je prejelo kombinacijo pimasertiba in voxalisiba ali samo pimasertib. Med skupinama ni bilo razlik v delnem odgovoru (12.1% proti 9.4%), deležu stabilne bolezni (36.4% proti 50.0%), in času do ponovitve bolezni (PFS) (70.8% proti 63.5%).

Metformin lahko deluje proti tumorju prek aktivacije AMP-aktivirane protein kinaze [AMPK] in inhibicije PI3K-mTO. Metformin zniža produkcijo insulina, IGF-1 in vaskularnega endotelnega rastnega faktorja (VEGF).

Inhibitorji Cyclin-Odvisnih Kinaz (CDK): Ribociclib: Faza II raziskave kombinacija letrozola in ribocicliba pri bolnicah s ponovitvijo NMSRJ. Abemaciclib: Faza II raziskave (NCT03531645).. Je zelo močan CDK4/6 inhibitor, deluje selektivno tudi proti drugim CDK in kinazam. Med zadnjimi objavljenimi članki najdemo tudi poročilo o dveh primerih popolnega kliničnega odgovora po aplikaciji dabrafeniba and trametiniba pri ugotovljeni mutaciji BRAF V600.

Zaključek

NMSRJ ima ugodnejšo prognozo kot visoko tvegani serozni rak jajčnika. Primarna kompletna citoredukcija je temelj zdravljenja, saj je relativno slabo odziven na kemoterapijo. Ostanek bolezni predstavlja najpomembnejši prognostični dejavnik. Med vzdrževalnim zdravljenjem se priporoča Bevacizumab, ali hormonsko zdravljenje, ki imajo najmanj stranskih učinkov. Pri ponovitvi bolezni so odločitve o zdravljenju personalizirane in obsegajo sekundarno citoredukcijo, kemoterapijo in endokrino terapijo. V zadnjih letih pa se v kliničnih okoljih raziskujejo tarčna zdravila, predvsem zaviralci MEK ki zavirajo z mitogenom aktivirana encima protein kinaze (MAPK) in zaviralci Cyclin odvisne kinaze (CDK). Čeprav so nekatera tarčna zdravila že odobrena za zdravljenje drugih rakov, pa so pri NMSEJ še niso standardizirana.

Literatura

1. Crane EK, Sun CC, Ramirez PT, Schmeler KM, Malpica A, Gershenson DM. The role of secondary cytoreduction in low-grade serous ovarian cancer or peritoneal cancer. *Gynecol Oncol.* 2015 Jan;136(1):25-9.
2. Slomovitz B, Gourley C, Carey MS, Malpica A, et al. Low-grade serous ovarian cancer: State of the science. *Gynecol Oncol.* 2020 Mar;156(3):715-725.
3. Gadducci A, Cosio S. Therapeutic Approach to Low-Grade Serous Ovarian Carcinoma: State of Art and Perspectives of Clinical Research. *Cancers (Basel).* 2020 May 23;12(5):1336.

4. Colombo N, et al. ESMO–ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease. *Int J Gynecol Cancer* 2019;29:728–760.
5. Monk BJ, Grisham RN, Banerjee S, Kalbacher E, et al. MILO/ENGOT-ov11: Binimetinib Versus Physician's Choice Chemotherapy in Recurrent or Persistent Low-Grade Serous Carcinomas of the Ovary, Fallopian Tube, or Primary Peritoneum. *Clin Oncol*. 2020 Nov 10;38(32):3753-3762.
6. Pauly N, Ehmann S, Ricciardi E, Ataseven B, Bommert M, Heitz F, Prader S, Schneider S, du Bois A, Harter P, Baert T. Low-grade Serous Tumors: Are We Making Progress?
7. *Curr Oncol Rep*. 2020 Jan 27;22(1):8.
8. Lima B, Abreu MH, Sousa S, Bartosch C, Pereira D. Impressive and durable clinical responses obtained with dabrafenib and trametinib in low-grade serous ovarian cancer harbouring a BRAF V600E mutation. *Gynecol Oncol Rep*. 2022 Feb 23;40

Mesto imunoterapije pri ginekoloških rakih

Mirjana Pavlova Bojadžiski

Povzetek

Imunoterapija je spremenila naravni potek več malignih bolezni, ki so imele pred desetletjem zelo slabo prognozo, kot sta pljučni rak in melanom. Posledično je bilo izvedenih veliko preskušanj za razširitev indikacij imunoterapije, predvsem zaviralcev imunskih kontrolnih točk (ZIKT) pri drugih oblikah raka, vključno z ginekološkimi raki. Poleg obetavnih rezultatov pri raku materničnega vratu in materničnega telesa ni jasnih podatkov o koristi zaviralcev imunskih kontrolnih točk kot monoterapija ali v kombinaciji z zaviralci angiogeneze pri raku jajčnikov. Preizkušanja ki potekajo, se osredotočajo na kombiniranje zaviralcev imunskih kontrolnih točk s standardno kemoterapijo ali zaviralci PARP. Ob zdravljenju s imunoterapijo nastajajo imunske pogojeni neželeni učinki, ki lahko prizadanejo en ali več organov in lahko vodijo v ukinitvev zdravljenja. Običajno so pa nizkih stopenj in dobro obvladljivi.

Uvod

Ginekološki raki v svetovnem merilu sodijo med enega izmed najpogostejših vzrokov smrti med ženskah. Še vedno jih v večjem odstotku odkrijemo v napredovali fazi, ko so možnosti zdravljenja omejene.

Zamisel o izkoriščanju imunskega sistema za zdravljenje raka je stara že desetletja in temelji na dejstvu da je delujoč imunski sistem lahko uniči maligno spremenjene celice. Antigeni malignih celic so spremenjeni in bi jih zato imunski sistem moral zaznati kot tuje in jih uničiti.

Čeprav imunski sistem zazna razlike v strukturi beljakovin na atomski ravni, se rakave celice uspejo izogniti prepoznavanju imunskega sistema in posledičnemu uničenju, ker so razvile številne mehanizme s katerimi se izognejo delovanju imunskega sistema.

Največji uspeh imunoterapije pri zdravljenju ginekoloških rakih so pokazali zaviralci nadzornih točk-protelesa ki se vežejo na receptor programirane celične smrti PD-1-pembrolizumab, dostarlimab ter cemiplimab. PD-1 je transmembranski protein ki je izražen na limfocitih T, B, naravnih celicah ubijalkah(NK) ter monocitih in dendritičnih celicah. PD-1 deluje kot inhibitorna molekula, ki se veže na dva identificirana liganda :PD-L1 in PD-L2. PD-L1 je prisoten na različnih tkivih in celicah vključno s tumorskimi celicami. Ekspresija PD-L2 je bolj izražena na hematopoetskih celicah. Vezava med PD-1 in njegovimi ligandi, zavira tumorsko celično apoptozo,spodbuja izčrpanost T celic in preprečuje aktiven antitumorski odziv kar posledično omogoča nemoten rast tumorskih celic. Preprečevanje vezave PD-1/PD-L1 je bilo izbrano kot

potencialni imunoterapevtski cilj , ki bi lahko omogočil povrnitev fiziološke vloge limfocitov, oziroma bi telesu pomagalo prepoznati tumorske celice kot tujke.

Imunoterapija pri zdravljenju raka materničnega vratu

Imunoterapija pri zdravljenju karcinom materničnega vratu je zaradi visoke imunogenosti tega tumorja, ena od najučinkovitejših terapevtskih strategij. Izražanje PD-L1 v tumorskih celicah korelira z HPV okužbo in je pri ploščatoceličnih karcinomih prisotna v 54-80% in pri adenokarcinomih v 14%. Na podlagi izsledkov preskušanja Keynote 826, je kombinacija PD-1 inhibitorja s kemoterapijo z/ali brez bevacizumaba pri ponavljajočega ali metastatskega raka materničnega vratu pri odraslih bolnicah, ki imajo tumorje z izraženo PD-L1 s CPS ≥ 1 , postala novi standard prve linije zdravljenja. Preskušanje je pokazalo statistično značilno izboljšanje celokupnega preživetja (OS) (HR=0.64 [95% IZ, 0.50;0.81]; p=0.0001) in preživetje brez napredovanja bolezni (PFS) (HR=0.62 [95% IZ, 0.50;0.77]; p<0.0001) v primerjavi s kemoterapijo z/ali brez bevacizumaba. Objektivni delež odgovora (ORR) je bil 68% (95% IZ, 62;74) v primerjavi s skupino ki je prejela kemoterapijo 50% (95% IZ, 44;56).

Precej odmevna je bila randomizirana raziskava faze 3, Empower-Cervical 1 s katero je bil primerjan cemiplimab PD-L1 inhibitor z standardno kemoterapijo pri ponavljajočem ali metastatskem karcinomu materničnega vratu. Cemiplimab je izboljšal celokupno preživetje, 12.0 mesecev v primerjavi s 8.5 mesecev; razmerje ogroženosti 0.69; 95% IZ 0.56,0.84; p<0.001) pri vseh histologijah in ne glede na izraženo PD-L1. Izboljšano je bilo tudi preživetje brez napredovanja bolezni (PFS) razmerje ogroženosti, 0.75; 95% IZ, 0.63;0.89, p<0.001). Objektivni delež odgovorov je bil 16.4% (95% IZ, 12.5;21.1) v primerjavi s 6.3% pri skupini ki je prejela kemoterapijo (95% CI, 3.8 to 9.6). V postopku je odobritev s strani Evropske agencije za zdravila (EMA). Poleg tega se je kot učinkovit iskazala zdravljenje s tisotumab vedotiom (TVT). TVT je protitelesni konjugat protiteles (ADC) usmerjen na tkivni faktor (TF), sestavljen iz protitelesa proti TF IgG1-kappa, konjugiranega z monometil auristatinom E (MMAE), sredstvom, ki moti mikrotubule. Domneva se, da protirakavo delovanje tisotumaba vedotin, vključuje vezavo ADC na rakave celice, ki izražajo tkivni faktor. Ta aktivnost vezave povzroči sproščanje MMAE, ki zavira aktivno deleče se celice. In vitro tisotumab vedotin- posreduje tudi od protiteles odvisno celično fagocitozo in od protiteles odvisno celično citotoksičnost. Obetavna oblika imunoterapije je kombinacija zaviralca PD-1 in CTLA4 , ki je povečala odgovor na zdravljenje v kasnejših linijah, vendar je povzročila nekaj več imunsko pogojenih neželenih učinkov, ki pa so običajno nizkih stopenj in dobro obvladljivi (8). Poleg tega potekajo raziskave kjer se imunoterapija kombinira s kemoradioterapijo pri lokalno napredovali bolezni.

Imunoterapija pri zdravljenju raka materničnega telesa

Rak materničnega telesa je heterogena bolezen. V zgodnjem stadiju ima dobro prognozo. Pro odločitvi od dopolnilnem zdravljenju po novem se je uveljavila še molekularna klasifikacija ki predstavlja dodatno prediktivno in prognostično orodje za razvrščanje raka materničnega telesa.

Raki materničnega telesa so razdeljeni v štiri glavne molekularne skupine:

- ultramutirana Polumut skupina
- hipermutirana-MMRd skupina z visoko MSI
- z večjim številom kopij -p53abn (serozna) skupina
- z manjšim številom kopij – NSMP skupina

Glede na to, da je približno 30 % rakov materničnega z visoko mikrosatelitno nestabilnostjo ali s pomanjkljivim popraviljem neujemanja pri popravljanju DNA dMMR (MSI-H/dMMR), kar kaže na imunsko disregulacija, terapija z zaviralci imunskih kontrolnih točk je bila raziskovana kot monoterapijo in v kombinaciji s citotoksično KT, drugo imunoterapijo ali tarčnih zdravil.

V preskušanju Keynote 158, multicentrična, nerandomizirana, odprta raziskava faze 2 je bila raziskovana učinkovitost pembrolizumaba pri bolnikih z neresktabilnim ali metastatskim MSI-h ali dMMR endometrija, želodca, žolčnih vodov ali tankega črevesja je bilo vključenih 83 bolnic z rakom materničnega telesa. Objektivni delež odgovora (ORR) je bil 51% (95% IZ 39.4;61.8;) Mediana trajanja odgovora ni bila dosežena, pri 85% bolnic je odgovor trajal več kot 12 mesecev, pri 60% več kot 24mesecev. Na podlagi izsledkov omenjene raziskave je FDA odobrila pembrolizumab pri zdravljenju tumorjev z visokim mutacijskim bremenom (TMB-H) vključno z rakom materničnega telesa ki so napredovali po predhodnem zdravljenju.

Garnet je preskušanje varnosti in učinkovitosti dostarlimaba pri bolnicah z dMMR rakom materničnega telesa. Objektivni delež odgovorov je bil 42.3%(popolni odgovor je bil dosežen pri 12.7% ter delni odgovor pri 29.6%. Mediana trajanja odgovora ni bila dosežena (mediana sledenja 11.7 mesecev). Na podlagi teh rezultatov 22 oz 23 aprila, 2021 sta FDA ter EMA odobrila zdravljenje z dostarlimabom pri bolnicah s ponavljajočim ali metastatskim rakom materničnega telesa s progresom med ali po sistemskem zdravljenju ki je vsebovalo platino.

Pri rakah materničnega telesa brez pomankljivim popraviljem neujemanja pri popravljanju DNA pMMR, se je kot učinkovita iskazala kombinacija pembrolizumaba in zaviralca tirozin kinaze lenvatinib. Objektivni delež odgovora je bil 38%.

Pri bolnicah s pMMR, je bilo razmerje ogroženosti celokupnega preživetja (OS) 0,68 (95 % IZ: 0,56; 0,84), $p = 0,0001$, enostransko, z mediano celokupnega preživetja 17,4 meseca za pembrolizumab in lenvatinib v primerjavi z 12,0 meseca za kemoterapijo. Mediana preživetje brez napredovanja bolezni pri pMMR je bilo 6.6 mesecev (95% IZ 5.6;7.4;) v primerjavi s kemoterapijo 3.8 mesecev (95% IZ 3.6; 5;)

Pri bolnicah z dMMR, ni bilo formalnega testiranja hipoteze, razmerje ogroženosti celokupnega preživetja (OS) je bilo 0,37 (95 % IZ: 0,22; 0,62), kjer mediana celokupnega preživetja ni bila dosežena za pembrolizumab in lenvatinib v primerjavi z 8,6 mesecev za kemoterapijo.

Imunoterapija pri zdravljenju raka jajčnikov

Večina raka jajčnikov je odkrita v napredovalem stadiju. Sistemsko zdravljenje ima pomembno ulogo. Za zdravljenje z imunoterapijo nimamo prediktivnega biomarkerja. Potekajo številne raziskave z zaviralci imunskih kontrolnih točk in kombinacije z zaviralci CTLA4, PARP inhibitorji ter zaviralci angiogeneze.

Literatura

1. Sharma P, Wagner K, Wolchok JD, Allison JP. Novel cancer immunotherapy agents with survival benefit: recent successes and next steps. *Nat Rev cancer*.2011,11:805-12
2. Mahoney KM, Rennert PD, Freeman GJ. Combination cancer immunotherapy and new immunomodulatory targets. *Nat Rev Drug Discov*.2015;14:561-84
3. Sharma P, Allison JP. Immune checkpoint targeting in Cancer Therapy: toward combination strategies with curative potential. *Cell* 2015;161.205-14
4. Ribas A, Tumour immunotherapy directed at PD-1. *NEJM*(2012);366:2517-9
5. R.L.Coleman, D.Lorusso, D.Cibula Efficacy and safety of tisotumab vedotin in previously treated recurrent or metastatic cervical cancer (Innova TV 204/ GOG 3023,/Engot cx6) multicentre ,open label, single arm, phase 2 study.; *Lancet Oncol*. 2021 May;22(5):609-619.
6. N.Colombo, C.Dubot, D.Lorusso. Pembrolizumab in persistent, recurrent or metastatic cervical cancer ;*N Engl J Med* November 11,2021; 385:1856-1867
7. Krishansu S, Bradley J.M, Ignace V. Survival with cemiplimab in recurrent cervical cancer Februar 2022,*N Engl J Med* 2022; 386:544-555
8. O.Malley M, Neffa D, Dual PD-1 and CTLA-4 blockage using balstilimab and zalifrelimab combination as second line treatment in advanced cervical cancer. Open label phase 2 study. *Journal of clinical oncology* 2021 doi :10.1200/JC21.02.067
9. A.Oaknin, T.Bosse, Endometrial cancer ESMO Clinical Practise Guidline for diagnosis ,treatment and folloiw up, *Annals of Oncology*,June 8,2022, volume 33, issue 9, 860-877
10. V.Makker, N.Colombo Lenvatinib plus pembrolizumab in advanced endometrial cancer *N Eng J Med* ,2022 386:437-448

Intraperitonealna kemoterapija pri raku jajčnikov, za in proti

Erik Škof

Povzetek

Rak jajčnikov je bolezen, za katero je značilno širjenje znotraj peritonealne votline. Zdravljenje s kemoterapijo predstavlja, poleg kirurškega zdravljenja, temeljno zdravljenje bolezni. Intraperitonealna aplikacija kemoterapije (IPKT) je vrsto let veljala za bolj učinkovito od standardne intravenske kemoterapije, vendar pa se zaradi toksičnosti ne priporoča kot standardno zdravljenje bolnic z napredujočim rakom jajčnikov. Leta 2019 je bila objavljena raziskava GOG 252, ki je pokazala, da je zdravljenje z intravensko kemoterapijo (kombinacija paklitaksela in karboplatina), enako učinkovito in manj toksično kot IPKT. IPKT se zato priporoča le v raziskovalne namene. V prispevku predstavljamo našo klinično prospektivno raziskavo z enkratno aplikacijo IPKT ob intervalni ginekološki operaciji kot dodatek standardnemu intravenskemu sistemskemu zdravljenju bolnic z napredujočim rakom jajčnikov kot novo možnost zdravljenja bolnic z napredujočim rakom jajčnikov.

Uvod

Rak jajčnikov je bolezen, za katero je značilno, da nima zgodnjih simptomov ali znakov. Poleg tega tudi nimamo učinkovitega preventivnega programa za preprečevanje in/ali zgodnje odkrivanje bolezni. Zato je, kljub napredkom v medicini, pri več kot 80 % bolnicah bolezen odkrita v napredovalem stadiju (stadij III/IV). To je glavni razlog, da se bolezen pri večini bolnic ponovi, 5-letno preživetje v Sloveniji je le okoli 40 %.

Peritonealna votlina je običajno prvo mesto, kamor je bolezen razširjena ob postavitvi diagnoze, oziroma predstavlja običajno mesto ponovitve bolezni. Pogosto gre za številne drobne zasevke po peritoneju - difuzno karcinozo peritoneja. V tem primeru radikalno kirurško zdravljenje (resekcija brez makroskopskega ostanka) večinoma ni možno, zato pričnemo zdravljenje s predoperativno kemoterapijo. Intravenska kemoterapija predstavlja, poleg kirurškega zdravljenja, temeljno zdravljenje bolnic z rakom jajčnikov. Rak jajčnikov je namreč eden izmed najbolj kemosenzitivnih rakov – odgovor na zdravljenje s kemoterapijo je dosežen pri 80% bolnic. Uporabljamo pripravke platine (karboplatin, cisplatin) v monoterapiji ali v kombinaciji z drugimi citostatiki (paklitaksel, gemcitabin, pegilirani liposomalni doksorubicin). V primeru napredovale bolezni (stadij IIIB, IIIC, IV) dodamo kemoterapiji tudi vzdrževalno zdravljenje z bevacizumabom (zaviralec rastnega dejavnika za nastanek žil – VEGF). Od leta 2020 uporabljamo v primarnem zdravljenju tudi vzdrževalno zdravljenje z zaviralci PARP (poli-ADP riboza polimeraza), ki so najbolj učinkoviti kadar gre za mutacijo v *genih BRCA 1/2*. V Sloveniji imamo na voljo dva

zaviralca PARP – olaparib in niraparib. Aplikacija standardne kemoterapije in bevacizumaba je intravenska, zdravljenje z zaviralci PARP je oralno.

Glede na to, da je pri raku jajčnikov značilna prizadetost peritonealne votline (karcinoma peritoneja), obstaja tudi možnost aplikacije citostatikov neposredno v peritonealno votlino – intraperitonealna kemoterapija (IPKT). Preko katetra, ki je vstavljen v podkožje, se lahko aplicira citostatik direktno v trebušno votlino, kjer deluje neposredno na površino zasevkov. Na ta način lahko dostavimo večjo količino citostatika direktno na mesto, kjer se tumor nahaja. Že pred več kot 30 leti so z aplikacijami cisplatina intraperitonealno zdravili bolnice, pri katerih je prišlo do ponovitve bolezni z nabiranjem proste tekočine v trebuhu (ascites). Kmalu zatem so pričeli z intraperitonealnimi aplikacijami cisplatina v sklopu primarnega po-operativnega dopolnilnega zdravljenja. Tovrstno zdravljenje se je sicer izkazalo za učinkovito, vendar izrazito toksično. Objavljene so bile tri večje randomizirane raziskave, ki so pokazale, da so imele bolnice po primarnem kirurškem zdravljenju napredovalega raka jajčnikov (stadij III), ki so bile zdravljene z dopolnilno IPKT, značilno daljše celokupno preživetje, kot bolnice, ki so bile zdravljene s standardno dopolnilno intravensko kemoterapijo. Ker je bilo zdravljenje z dopolnilno IPKT povezano z značilno večjo toksičnostjo (zapleti s katetri, vnetja, bolečine, nefropatija, nevropatija, itd.) in s tem povezano slabšo kvaliteto življenja, se kljub boljšemu celokupnemu preživetju bolnic, IPKT ne priporoča kot standardno zdravljenje. Eden izmed pomembnih očitkov glede prvih raziskav z IPKT je bil uporaba neprimernih citostatikov v neprimernih odmerkih, predvsem v skupini bolnic, ki so bile zdravljene z intravensko aplikacijo kemoterapije. Zaradi zgoraj navedenih zadržkov in očitkov o »zastarelosti« starejših raziskav z IPKT, je bila izvedena klinična prospektivna randomizirana raziskava GOG 252 v katero je bilo vključenih 1560 bolnic z napredovalim rakom jajčnikov, ki so bile zdravljene z najbolj »sodobno IPKT« - dve skupini bolnic, ki sta bili primerjani s skupino bolnic, ki je prejela »sodobno« intravensko kemoterapijo (kombinacija paklitaksela in karboplatina). Vse tri skupine bolnic so bile zdravljene tudi z bevacizumabom. Leta 2019 so bili objavljeni rezultati raziskave GOG 252, ki so pokazali, da med skupinama z IPKT in skupino z intravensko aplikacijo kemoterapije ni bilo značilnih razlik v celokupnem preživetju bolnic (73 in 79 mesecev v primerjavi z 75 mesecev), medtem ko je bila kvaliteta življenja bolnic, ki so prejele IPKT slabša. Od objave raziskave GOG 252 velja, predvsem v Evropi, da se IPKT ne priporoča kot del standardnega zdravljenja, v poštevek prihaja le v raziskovalne namene.

Na Onkološkem Inštitutu Ljubljana imamo izkušnje z IPKT s cisplatinom pri bolnicah z rakom jajčnikov. V preteklosti so bili posamezni primeri bolnic, ki so po predhodni odobritvi ginekološkega konzilija prejele enkratno aplikacijo IPKT s cisplatinom. Pri nekaterih bolnicah je bila dosežena dolgotrajna remisija bolezni. Ker je šlo le za nekaj posameznih primerov, vloga takšnega zdravljenja, predvsem vpliv na celokupno preživetje bolnic, ni znan.

V obdobju 2015 – 2020 smo na Onkološkem Inštitutu Ljubljana izvedli klinično prospektivno raziskavo faze II, v katero so bile vključene bolnice z napredovalim rakom jajčnikov (stadij IIIC), ki so pričele zdravljenje s standardno predoperativno kemoterapijo, kateri je nato sledila intervalna

ginekološka operacija, pri kateri smo bolnicam aplicirali IPKT s cisplatinom. Bolnice so nato nadaljevale s standardno po-operativno kemoterapijo. Cilj raziskave je bil ugotoviti varnost in učinkovitost enkratne aplikacije IPKT s cisplatinom ob intervalni ginekološki operaciji kot dodatek standardnemu intravenskemu sistemskemu zdravljenju. Izhodišče za našo raziskavo z enkratno IPKT s cisplatinom so bili rezultati naše retrospektivne raziskave (objavljena v letu 2016) , ki je pokazala, da so imele bolnice, ki so pričele zdravljenje s predoperativno kemoterapijo, za 7 mesecev krajše celokupno preživetje, kot bolnice, ki so pričele zdravljenje z operacijo (24 mesecev proti 31 mesecev; $p=0.012$). Kljub večjemu deležu radikalnih resekcij v skupini bolnic, ki so bile zdravljene s predoperativno kemoterapijo, je bilo 5-letno preživetje le-teh značilno slabše od bolnic, ki so pričele zdravljenje z operacijo (20% proti 62%, $p<0.001$).

Namen naše raziskave z enkratno aplikacijo IPKT ob intervalni ginekološki operaciji je bil izboljšati preživetje bolnic, ki pričnejo zdravljenje s predoperativno kemoterapijo ob čim manjši dodatni toksičnosti. V raziskavo je bilo vključenih 50 bolnic, ki so v vmesnem času že zaključile z zdravljenjem in so v fazi sledenja. Trenutno poteka zbiranje podatkov glede varnosti in učinkovitosti zdravljenja. Naši preliminarni, še neobjavljeni rezultati kažejo, da je enkratna aplikacija IPKT s cisplatinom ob intervalni ginekološki operaciji dovolj varna, da omogoča pri večini (>80%) bolnic zaključek standardnega po-operativnega sistemskega zdravljenja po planu, ob majhnem deležu (<20%) resnih neželenih učinkih, kar je v skladu s protokolom raziskave. Podatkov glede učinkovitosti zdravljenja (preživetje brez ponovitve bolezni, celokupno preživetje) zaenkrat še nimamo. Analiza in objava rezultatov glede preživetja je predvidena v letu 2023.

Zaključek

IPKT je učinkovita pri zdravljenju napredovalega raka jajčnikov, vendar povzroča več resnih neželenih učinkov kot standardna intravenska kemoterapija, zato se ne priporoča v standardnem zdravljenju namesto intravenske aplikacije kemoterapije. Na Onkološkem Inštitutu Ljubljana smo izvedli prospektivno raziskavo z enkratno aplikacijo IPKT ob intervalni ginekološki operaciji kot dodatek standardni intravenski kemoterapiji. Naši preliminarni, še neobjavljeni rezultati so vzpodbudni. V kratkem je predvidena analiza in objava rezultatov. Tovrstno zdravljenje prihaja v poštev zaenkrat le v študijske namene pri izbranih bolnicah.

Literatura

1. Rak v Sloveniji 2019. Ljubljana: Onkološki Inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka republike Slovenije, 2022.
2. Priporočila za obravnavo bolnic z rakom jajčnikov, jajcevodov in s primarnim peritonealnim seroznim rakom v Sloveniji / [avtorji Nina Kovačević ... [et al.] ; uredniki Nina Kovačević, Barbara Šegedin, Sebastjan Merlo]. - Ljubljana : Onkološki inštitut, 2022.

3. Alberts DS, Liu PY, Hannigan EV, et al. Intraperitoneal cisplatin plus intravenous cyclophosphamide versus intravenous cisplatin plus intravenous cyclophosphamide for stage III ovarian cancer. *N Engl J Med* 1996, 335 (26): 1950-5.
4. Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L, et al. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2006; 354 (1): 34-43.
5. Markman M, Bundy BN, Alberts DS, et al. Phase III trial of standard-dose intravenous cisplatin plus paclitaxel versus moderately high-dose carboplatin followed by intravenous paclitaxel and intraperitoneal cisplatin in small-volume stage III ovarian carcinoma: an intergroup study of the Gynecologic Oncology Group, Southwestern Oncology Group, and Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2001; 19 (4): 1001-7.
6. Walker JL, Brady MF, DiSilvestro PA, et al: Randomized Trial of Intravenous Versus Intraperitoneal Chemotherapy Plus Bevacizumab in Advanced Ovarian Carcinoma: An NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2019; 37: 1380-90.
7. The role of an intraoperative intraperitoneal chemotherapy after neoadjuvant chemotherapy in patients with advanced (stage IIIC) epithelial ovarian cancer. [ISRCTN14782577](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02147825).
8. ŠKOF, Erik, MERLO, Sebastjan, PILKO, Gašper, KOBAL, Borut. The role of neoadjuvant chemotherapy in patients with advanced (stage IIIC) epithelial ovarian cancer. *Radiology and oncology*, 2016; 50 (3): 341-6.