

**KLINIČKE UPUTE
ZA DIJAGNOSTIKU, LIJEČENJE I PRAĆENJE
BOLESNICA OBOLJELIH OD RAKA JAJNIKA
HRVATSKOGA ONKOLOŠKOG DRUŠTVA
I HRVATSKOG DRUŠTVA ZA GINEKOLOGIJU I OPSTETRICIJU
HRVATSKOGA LIJEČNIČKOG ZBORA
TE HRVATSKOGA GINEKOLOŠKOONKOLOŠKOG DRUŠTVA**

**CLINICAL RECOMMENDATIONS FOR DIAGNOSING, TREATMENT AND MONITORING
OF PATIENTS WITH OVARIAN CANCER – CROATIAN ONCOLOGY SOCIETY
AND CROATIAN SOCIETY FOR GYNECOLOGY AND OBSTETRICS
AS CROATIAN MEDICAL ASSOCIATION UNITS
AND CROATIAN SOCIETY OF GYNECOLOGICAL ONCOLOGY**

VIŠNJA MATKOVIĆ, HERMAN HALLER, EDUARD VRDOLJAK, ANTE ĆORUŠIĆ,
TIHANA BORASKA JELAVIĆ, TOMISLAV STRINIĆ, RUŽICA KARNJUŠ-BEGONJA,
DUBRAVKO BARIŠIĆ, SNJEŽANA TOMIĆ, VLASTIMIR KUKURA, MARIJA BAN,
RANKA ŠTERN PADOVAN, MATE MATIĆ, SUZANA LIDE ŠKALEC, ZLATKO TOPOLOVEC,
MILANKA MRČELA, JOŠKO ZEKAN, ANA FRÖBE, ADEM HAJREDINI, DAMIR BABIĆ,
OZREN MAMULA, ALEMKA BRNČIĆ-FISCHER, ŽELJKO VOJNOVIĆ, DINKA ŠUNDOV*

Deskriptori: Tumori jajnika – dijagnoza, patologija, liječenje; Smjernice; Hrvatska

Sažetak. Rak jajnika i jajovoda po učestalosti je peta zloćudna bolest žena u Hrvatskoj. Histološki je rak jajnika najčešće epitelnog podrijetla, i to seroznog podtipa. Rjeđi su različiti neepitelni malignomi jajnika, a posebnu skupinu čine epitelnog raka jajnika koji obuhvaćaju primjenu kirurških zahvata, kemoterapije, imunoterapije i hormonske terapije, kao i suportivno-simptomatskih mjera tijekom cijelog liječenja. Razlikuje se terapijski pristup rjeđim, neepitelnim histološkim tipovima tumora koji se češće dijagnosticiraju u ranim stadijima bolesti, imaju indolentniji tijek pa se kod ovih bolesnica češće primjenjuju poštedni kirurški zahvati s ciljem očuvanja plodnosti. U tekstu koji slijedi predstavljene su kliničke upute s ciljem standardizacije postupaka i kriterija postavljanja dijagnoze, liječenja te praćenja bolesnica s rakom jajnika, jajovoda i potrušnice u Republici Hrvatskoj.

Descriptors: Ovarian neoplasms – diagnosis, pathology, therapy; Practice guidelines as topic; Croatia

Summary. Ovarian cancer together with fallopian tube represents the fifth most common female cancer in the Republic of Croatia. Epithelial ovarian cancer, serous subtype, encompasses most of malignant ovarian neoplasms. Less common are various non-epithelial ovarian malignancies. A special group consists of epithelial carcinomas of low malignant potential with clinically indolent flow, good prognosis and no invasion, and primary cancer of the peritoneum and fallopian tube cancer. Clinically, these malignant tumors are generally asymptomatic in early stages, and usually diagnosed in advanced stages. The diagnosis is confirmed by pathological examination, and occasionally, cytological findings after completing diagnostic procedures. Multidisciplinary team makes treatment decisions, taking into account age, general condition and comorbidities of the patient and characteristics of the tumor itself, including disease stage, histological type and grade of the tumor. The principles of treatment of primary peritoneal and fallopian tube cancer are based on the principles of treatment of epithelial ovarian cancer involving surgery, chemotherapy, immune and hormone therapy, and symptomatic-supportive care throughout the treatment. Less common histological types have a different treatment approach being more

* **Klinika za ženske bolesti i porode Petrova, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb** (prim. mr. sc. Višnja Matković, dr. med.; prof. dr. sc. Ante Ćorušić, dr. med.; prof. dr. sc. Dubravko Barišić, dr. med.; Suzana Lide Škalec, dr. med.; Adem Hajredini, dr. med.; prim. mr. sc. Joško Zekan, dr. med.), **Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, KBC Rijeka** (prof. dr. sc. Herman Haller, dr. med.; Ružica Karnjuš-Begonja, dr. med.; doc. dr. sc. Alemka Brnčić-Fischer, dr. med.; dr. sc. Ozren Mamula, dr. med.), **Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, KBC Split** (prof. dr. sc. Eduard Vrdoljak, dr. med.; dr. sc. Tihana Boraska Jelavić, dr. med.; prof. dr. sc. Tomislav Strinić, dr. med.; prof. dr. sc. Snježana Tomić, dr. med.; Marija Ban, dr. med.; Dinka Šundov, dr. med.), **Klinička bolnica Merkur, Zagreb** (prof. dr. sc. Vlastimir Kukura, dr. med.), **Klinički zavod za dijagnostiku i intervencijsku radiologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u**

Zagrebu, KBC Zagreb (prof. dr. sc. Ranka Štern Padovan, dr. med.), **Klinički zavod za patologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb** (prof. dr. sc. Damir Babić, dr. med.), **Medicinski fakultet Sveučilišta u Osijeku, KBC Osijek** (Mate Matić, dr. med.; doc. dr. sc. Zlatko Topolovec, dr. med.; prof. dr. sc. Milanka Mrčela, dr. med.), **KBC »Sestre milosrdnice«, Zagreb** (doc. dr. sc. Ana Fröbe, dr. med.), **Opća bolnica Varaždin** (Željko Vojnović, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. E. Vrdoljak, Centar za onkologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, KBC Split, Spinčićeva 1, 21000 Split, e-mail: eduard.vrdoljak@st.t-com.hr

Primljeno 28. svibnja 2013., prihvaćeno 30. rujna 2013.

frequently diagnosed in the early stages of the disease, have more indolent flow, so in these patients conservative surgeries with the goal of preserving fertility are more often employed. The following text presents the clinical guidelines in order to standardize the procedures and criteria for the diagnosis, management, treatment and monitoring of patients with ovarian carcinoma, fallopian tube and primary peritoneal cancer in the Republic of Croatia.

Liječ Vjesn 2013;135:235–241

Hrvatsko onkološko društvo u suradnji s Hrvatskim društvom za ginekologiju i opstetriciju (stručna društva Hrvatskoga liječničkog zbora) te Hrvatsko ginekološko-onkološko društvo izradilo je smjernice za dijagnostiku, liječenje i praćenje bolesnica oboljelih od raka jajnika. Smjernice su donesene konsenzusom, na temelju izlaganja i prijedloga pojedinih stručnjaka koji su ponajprije raspravljeni unutar uže radne skupine, a potom usuglašeni elektroničkim putem unutar veće grupe autora i konačno na simpoziju za urogenitalne tumore. Sve su preporuke razine 2A, osim ako nije izričito drugačije navedeno uz pojedinu preporuku. Izrada smjernica nije financijski potpomognuta. Ciljevi smjernica jesu standardizacija, izjednačavanje i optimalizacija dijagnostike, liječenja i praćenja bolesnica oboljelih od raka jajnika, što će dovesti do poboljšanja kvalitete zdravstvene zaštite ovih bolesnica.

Inicijalni plan liječenja bolesnica oboljelih od raka jajnika mora donijeti multidisciplinarni tim koji se mora sastojati od: ginekologa – užeg specijalista ginekološke onkologije, patologa, radiologa i onkologa, po potrebi urologa i abdominalnog kirurga.

Liječenje može početi i bez sastanka multidisciplinarnog tima, ali samo u hitnim stanjima.

Incidencija

Incidencija raka jajnika 2010. godine u Republici Hrvatskoj (RH) bila je 21,1, a jajovoda (druga nespecificirana ginekološka sjela) 0,6 na 100 000 žena.¹

Godine 2010. oboljelo je 487 žena od raka jajnika i jajovoda u RH.

Rak jajnika i jajovoda na 5. je mjestu po učestalosti zloćudnih bolesti u žena u RH (5%).¹

Dijagnoza

Dijagnoza se postavlja na temelju patohistološke potvrde bolesti najčešće tijekom dijagnostičko-terapijskog kirurškog zahvata.

Iznimno se dijagnoza epitelnog raka jajnika može postaviti na temelju biopsije tumora pod kontrolom UZ-a širokom iglom (*core* biopsija), citološke dijagnoze karcinoma (citološka analiza ascitesa, aspiracija tumora tankom iglom) kada su u suglasju s tom dijagnozom i nalazi kliničke, radiološke i biokemijske (tumorski biljeg CA 125) obrade.

Patologija

Većina, oko 90%, primarnih zloćudnih tumora jajnika jesu epitelni karcinomi jajnika, čija se načela dijagnostike, liječenja i praćenja razlikuju od onih neepitelnih tumora koji čine preostalih 10% tumora jajnika.²

Glavni podtipovi epitelnih tumora jajnika jesu: serozni, mucinozni, endometrioidni, karcinom svijetlih stanica, prijelaznih stanica, pločastih stanica te miješani, nediferencirani i neklasificirani tip.²

Maligni miješani Müllerov tumor (karcinosarkom) pripada rjeđim epitelnim tumorima jajnika.

U neepitelne tumore jajnika ubrajamo tumore zametnih stanica i stromalne tumore spolnog tračka.

»Borderline« tumori jajnika tumori su niskoga zloćudnog potencijala, po citološkim karakteristikama odgovaraju malignomima, ali su bez jasne stromalne invazije te ih karakteriziraju klinički indolentan tijek i dobra prognoza.³

Postoperativni patološki nalaz treba sadržavati informacije o:

- histološkom tipu,
- stupnju diferencijacije (gradusu) tumora,
- veličini tumora i širenju na okolne strukture,
- zahvaćenosti jednog ili obaju jajnika i postojanju tumora na površini jajnika,
- opisu tumorske kapsule (intaktna ili rupturirana),
- postojanju i veličini presadnica na maternici (serozi, endometriju) i jajovodima,
- broju, lokaciji i statusu pregledanih limfnih čvorova,
- postojanju, veličini i tumorskoj invazivnosti peritonealnih presadnica na peritoneumu zdjelice, parakolično i na peritoneumu hemidijafraغه,
- postojanju i veličini presadnica na omentumu.

Patološki nalaz treba dopuniti citološkom analizom ascitesa ili peritonealnog ispirka.

Dijagnostički postupci u bolesnica s rakom jajnika

Dijagnostički postupci za postavljanje dijagnoze i procjenu stupnja proširenosti bolesti (»staging«):

- anamneza i fizikalni pregled,
- ginekološki pregled,
- transvaginalni ultrazvuk,
- kompletna krvna slika i diferencijalna krvna slika,
- biokemijske pretrage krvi,
- tumorski biljezi: CA 125, u mladih bolesnica i beta-humani korionski gonadotropin (β -hCG), alfa-feto-protein (AFP), laktat dehidrogenaza (LDH),
- CT trbuha i zdjelice,
- rendgenogram torakalnih organa.

CT toraksa treba učiniti u slučaju suspektnog nalaza rendgenograma toraksa ili kod kliničke simptomatologije.

MR zdjelice ili PET/CT dijagnostika rabe se kao nadopuna ultrazvučnoj evaluaciji zdjelice mase nejasne prirode (dobročudna ili zloćudna bolest), ali ne rutinski.⁴

Može se obaviti citološka punkcija povećanih perifernih limfnih čvorova, ascitesa i pleuralnog izljeva.

Kirurška procjena stadija bolesti prati FIGO-klasifikaciju za utvrđivanje stupnja proširenosti bolesti (tablica 1).

Kirurška procjena stadija bolesti zahtijeva laparotomiju i pažljiv pregled cijele trbušne šupljine.

Sastoji se od totalne abdominalne histerektomije (TAH) i bilateralne salpingooforektomije (BSO), biopsije peritoneuma ošita, parakoličnih prostora, zdjelice peritoneuma, kompletne ili selekcionirane zdjelice i paraaortalne limfadenektomije, infrakolične omentektomije, ispirka peritonealne šupljine te apendektomije, koja je obvezna kod mucinoznih tumora.⁵

S ciljem optimalne kirurške citoredukcije u obzir kod svih stadija bolesti dolaze i: radikalna disekcija zdjelice, re-

Tablica – Table 1. *TNM i FIGO-klasifikacija raka jajnika / TNM and FIGO staging of ovarian cancer*

TNM	FIGO	
TX		Prisutnost primarnog tumora ne može se procijeniti / Primary tumor cannot be assessed
T0		Nema dokaza postojanja primarnog tumora / No evidence of primary tumor
T1	I	Tumor ograničen na jajnike / Tumor limited to ovaries
T1a	IA	Tumor ograničen na jedan jajnik; bez zloćudnih stanica u ascitesu; bez tumora na vanjskoj površini jajnika; intaktna kapsula jajnika / Tumor limited to one ovary; no malignant cells in ascites; no tumor on ovarian surface; capsule intact
T1b	IB	Tumor na oba jajnika; bez zloćudnih stanica u ascitesu; intaktna kapsula jajnika / Tumor limited to both ovaries; no malignant cells in ascites, capsule intact
T1c	IC	Tumor jajnika stadija IA ili IB, ali s tumorom na površini jednog ili obaju jajnika ili puknute kapsule jajnika, ili zloćudnim stanicama u ascitesu ili pozitivnim peritonealnim ispirkom / Tumor limited to one or both ovaries with any of the following; capsules ruptured, tumor on ovarian surface, malignant cells in ascites or peritoneal washings
T2	II	Tumor zahvaća jedan ili oba jajnika sa širenjem na tkivo zdjelice / Tumor involves one or both ovaries with pelvic extension
T2a	IIA	Širenje na i/ili presadnice u maternicu i/ili jajovode / Extension and/or implants on uterus and/or tubes
T2b	IIB	Širenje tumora na drugo zdjelično tkivo / Extension to and/or implants on other pelvic tissues
T2c	IIC	Tumor stadija IIA ili IIB, ali s tumorom na površini jednog ili obaju jajnika i/ili puknutom kapsulom i/ili zloćudnim stanicama u ascitesu i/ili pozitivnim peritonealnim ispirkom / Tumor stage IIA or IIB, but tumor on surface of one or both ovaries and/or malignant cells in ascites and/or peritoneal washings
T3	III	Tumor ograničen na jedan ili oba jajnika s histološki potvrđenim peritonealnim implantatima izvan zdjelice i/ili pozitivnim regionalnim limfnim čvorovima. Površinske jetrene presadnice stadij su III. Tumor ograničen na zdjelicu, ali s histološki potvrđenim širenjem na tanko crijevo ili omentum. / Tumor involves one or both ovaries with histologically confirmed peritoneal metastases outside of the pelvis and/or positive regional lymph nodes. Surface liver metastases represent stage III.
T3a	IIIA	Mikroskopske peritonealne presadnice izvan zdjelice / Microscopic peritoneal metastases beyond the pelvis
T3b	IIIB	Peritonealni implantati izvan zdjelice veličine do 2 cm u najvećem promjeru / Macroscopic peritoneal metastases beyond the pelvis in greatest dimension
T3c	IIIC	Peritonealne presadnice izvan zdjelice promjera većeg od 2 cm i/ili zahvaćeni regionalni limfni čvorovi / Peritoneal metastases beyond pelvis more than 2 cm in greatest dimension and/or regional lymph node metastases
T4	IV	Prisutnost udaljenih presadnica (isključujući peritonealne presadnice). Ako postoji pleuralni izljev, mora postojati citološka potvrda zloćudnih stanica da bi se pridijelio stadij IV / Distant metastases (excluding peritoneal metastases). Pleural effusion must have positive cytology for M1 stage.
Regionalni limfni čvorovi (N) / Regional lymph nodes		
NX		Status limfnih čvorova ne može se procijeniti / Regional lymph nodes cannot be assessed
N0		Regionalni limfni čvorovi nisu zahvaćeni / No regional lymph node metastasis
N1	IIIC	Zahvaćeni regionalni limfni čvorovi / Regional lymph node metastases
Udaljene presadnice (M) / Distant metastases		
M0		Nema udaljenih presadnica / No distant metastases
M1	IV	Prisutne udaljene presadnice (isključuju se peritonealne presadnice) / Distant metastases (excludes peritoneal metastases)

sekcija crijeva, splenektomija, segmentektomija jetre, kolecistektomija, parcijalna gastrektomija i cistektomija, distalna pankreatektomija, peritonektomija, odnosno ekstirpacija peritoneuma i eventualno resekcija dijafragme te drugi zahvati po procjeni operatera.⁶

Kompletna disekcija retroperitonealnih limfnih čvorova u procjeni stadija uznapredovalog epitelnog raka jajnika (FIGO-stadiji IIIB-C, IV) nije pokazala prednost u smislu poboljšanog preživljenja u odnosu na disekciju samo makroskopski povećanih limfnih čvorova te se ne treba rutinski izvoditi; eventualno se može učiniti u slučajevima kada je postignuta optimalna citoredukcija, odnosno rezidualni tumor »0«.⁷

Kirurška procjena stadija neepitelnih tumora jajnika ne zahtijeva rutinsku sistematsku limfadenektomiju, već samo disekciju povećanih limfnih čvorova.^{8,9}

Stromalni tumori spolnog tračka jajnika ne zahtijevaju rutinsku retroperitonealnu evaluaciju.¹⁰

Bolesnicama s granulozno-staničnim tumorima jajnika treba tijekom kirurške procjene stadija bolesti napraviti i kiretažu endometrija radi isključenja istodobnog postojanja raka endometrija.

U izabranih bolesnica mlađe životne dobi s epitelnim tumorom ograničenim na jedan jajnik, a koje žele zadržati

fertilitet, može se napraviti i unilateralna salpingooforektomija bez histerektomije, ali je i dalje nuždan kompletan kirurški »staging«; nakon porođaja mogu se napraviti TAH i kontralateralna ooforektomija.^{11,12}

Mladim pacijenticama s tumorima zametnih stanica jajnika i stromalnim tumorima spolnog tračka koje žele zadržati fertilitet, a tumor je ograničen na samo jedan jajnik, može se napraviti unilateralna ooforektomija, bez histerektomije i rutinskih biopsija kontralateralnog jajnika ako je jajnik makroskopski uredan; ovakva poštena operacija može se napraviti čak i u uznapredovalim stadijima malignih tumora zametnih stanica.

Liječenje raka jajnika

Odluku o liječenju donosi multidisciplinarni tim uzimajući u obzir dob bolesnice, opće stanje, komorbiditete te obilježja samog tumora uključujući stadij bolesti, histološki tip i gradus tumora.

Principi liječenja primarnog raka potrbušnice i jajovoda temelje se na principima liječenja epitelnog raka jajnika.

Rjeđi histološki tipovi raka jajnika češće se dijagnosticiraju u ranim stadijima bolesti, imaju indolentniji tijek te se terapijske opcije razlikuju od onih za epitelni rak jajnika.

Liječenje epitelnog raka jajnika

FIGO-stadij I

Primarno je liječenje sveobuhvatno kirurško određivanje proširenosti bolesti koje obuhvaća intraperitonealnu i retroperitonealnu procjenu stupnja diseminacije.

Adjuvantna kemoterapija indicirana je u bolesnica sa srednjim i visokim rizikom od povrata bolesti.¹³⁻¹⁷

- bolest niskog rizika: stadij IA i IB, gradusa 1,
- bolest srednjeg rizika: stadij IA i IB, gradusa 2,
- bolest visokog rizika: stadij IC bez obzira na gradus, stadiji IA i IB gradusa 3, karcinom svijetlih stanica jajnika kao histološki tip.

Bolesnice sa srednjim rizikom od povrata bolesti mogu se postoperativno samo pratiti ili se može primijeniti kemoterapija po PC protokolu koju čini kombinacija paklitaksela i soli platine (karboplatina ili cisplatina) u 3 do 6 ciklusa;¹⁸ u starijih bolesnica ili bolesnica lošijeg općeg stanja može se primijeniti monokemoterapija cisplatinom ili karboplatinom.

U visokorizičnih bolesnica indicirana je adjuvantna kemoterapija po PC protokolu u 6 ciklusa; u starijih bolesnica ili bolesnica lošijeg općeg stanja može se primijeniti monokemoterapija cisplatinom ili karboplatinom.

FIGO-stadiji II – IV

Primarno je liječenje maksimalna citoredukcija tumora i potpuna kirurška procjena stupnja proširenosti bolesti koju slijedi ordinacija kemoterapije temeljene na platini.

Optimalni citoredukcijski zahvat pretpostavlja potpuno makroskopsko odstranjenje tumora, tj. rezidualnu bolest »0« cm.^{6,19}

U bolesnica s uznapredovalim stadijem III (IIIB, IIIC) i stadijem IV bolesti, u kojih nije moguća optimalna citoredukcija, može se primijeniti neoadjuvantna kemoterapija u potpunoj intervalnoj citoredukciji.²⁰

Kemoterapijski protokoli s trodnevnom aplikacijom kombinacije karboplatine ili cisplatine s paklitakselom terapijska su osnovica liječenja ovih bolesnica već duži niz godina.^{21,22} Potencijalno unapređenje liječenja i kao mogući novi standard jest primjena tzv. »dose dense« protokola u kojem se paklitaksel primjenjuje u tjednim, a karboplatina u trodnevnom intervalima.²³

Za bolesnice sa stadijem IIIB i IIIC te suboptimalnom citoredukcijom i stadijem IV, moguće unapređenje liječenja jest dodatak bevacizumaba standardnoj kemoterapiji na bazi spojeva platine i paklitaksela.^{24,25}

Primjenjuje se 6 ciklusa kemoterapije, s mogućom primjenom dodatnih ciklusa u cilju individualizacije terapije u bolesnica koje nisu imale kompletan odgovor nakon primijenjenih 6 ciklusa liječenja.

Intraperitonealna ordinacija kemoterapije u kombinaciji s intravenskom, nakon kompletne makroskopske resekcije tumora rezultira boljim preživljenjem u odnosu na samu intravensku ordinaciju kemoterapije, uz cijenu povećane toksičnosti.^{26,27}

Liječenje recidivirajuće bolesti

Prema vremenu pojave recidiva u odnosu na vrijeme koje je prošlo od primjene posljednjeg ciklusa kemoterapije temeljene na platini u adjuvantnoj primjeni, recidivirajuća bolest definira se kao »refraktorna na platinu« (progresija bolesti tijekom kemoterapije platinom), »rezistentna na platinu« (progresija bolesti unutar 6 mjeseci od završetka adjuvantne kemoterapije) i »bolest senzitivna na platinu« (recidiv bolesti nastao više od 6 mjeseci nakon kraja liječenja).

Najčešći izbor liječenja recidivirajuće bolesti jest primjena sistemske kemoterapije, izbor koje ovisi o vremenu proteklom od završetka liječenja do pojave recidiva.

U bolesnica koje imaju dugi slobodni interval (>18 mjeseci i jedno ili dva sijela relapsa dokazana slikovnim metodama) nakon provedene adjuvantne kemoterapije može se napraviti i kirurška resekcija.²⁸

U liječenju bolesnica s recidivom senzitivnim na platinu kombinacijska kemoterapija paklitakselom i solima platine rezultira boljim preživljenjem do progresije bolesti i ukupnim preživljenjem od monoterapije platinom.²⁹

Alternativni kombinacijski protokol u liječenju recidiva senzitivnih na platinu u cilju smanjenja neurotoksičnosti kao specifične nuspojave kombinacije platine s paklitakselom jest kombinacija karboplatine s gemcitabinom.³⁰

Liječenje bolesti rezistentne i refraktorne na platinu obično se sastoji od sekvencijske primjene aktivnih citostatika u monoterapiji s razinom odgovora od 12 do 27%: topotekana, oralnog etopozida, tjedne aplikacije paklitaksela, docetaksela, doksorubicina, ifosfamide, gemcitabina, 5-fluorouracila, kapecitabina, heksametilmelamina, vinorelbina.³¹

Necitostatska medikamentna opcija liječenja jest i primjena hormonske terapije tamoksifenom (razina odgovora oko 10%).³²

U slučaju intestinalne opstrukcije uzrokovane recidivom, a ovisno o općem stanju bolesnice i odgovoru na kemoterapijsko liječenje, treba razmisliti i o palijativnome kirurškom zahvatu.

Praćenje pacijentica tijekom i nakon završetka liječenja

Radi procjene odgovora na terapiju u bolesnica koje se liječe kemoterapijom, a u kojih postoji postoperativno morfološki i biokemijski potvrđena ostatna bolest, odnosno tijekom liječenja inoperabilne, metastatske i recidivirajuće bolesti, potrebno je svaka 2 mjeseca ponoviti dijagnostičku obradu radi procjene odgovora na terapiju.

Bolesnice koje nakon primarnog liječenja ne odgovore na kemoterapiju ili im bolest progredira nastavljaju se liječiti drugolinijskim protokolima.

Liječenje inoperabilne, recidivirajuće ili metastatske bolesti traje do postizanja maksimalnog odgovora, progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti.

Nakon završenoga primarnog liječenja bolesnice se kontroliraju svaka 2 mjeseca tijekom prve dvije godine, svaka 4 mjeseca kroz treću godinu te svakih 6 mjeseci četvrtu i petu godinu, a nakon toga jedanput na godinu.

Kontrolni se pregledi sastoje od uzimanja anamneze, općega fizikalnog i ginekološkog pregleda (uz ultrazvuk zdjelice) te drugih pretraga prema kliničkoj indikaciji.

Određivanje tumorskog biljega CA 125 tijekom praćenja bolesnica s epitelnim rakom jajnika nije se pokazalo korisnim s gledišta unapređenja rezultata liječenja.³⁴

U slučaju sumnje na progresiju bolesti može se odrediti serumska vrijednost tumorskog biljega CA 125.

U slučaju povišenih vrijednosti tumorskog biljega ili pojave kliničkih znakova i simptoma bolesti savjetuje se učiniti CT ili MR trbuha i zdjelice.

PET/CT dijagnostika radi se samo u slučaju nejasnih nalaza prije navedenih pretraga ili za točnije utvrđivanje stupnja proširenosti povrata bolesti (posebno u limfnim čvorovima, potrbušnici i jetri) kako bi se izabrale bolesnice s potencijalno resektabilnom bolesti.

Odluka o počinjanju kemoterapijskog liječenja samo na temelju porasta CA 125 mora biti individualizirana; poka-

zano je da počinjanje liječenja samo temeljem porasta vrijednosti serumskog CA 125, a bez kliničke simptomatologije, ne produkuje preživljenje i smanjuje kvalitetu života.³³

Katkad porast CA 125 signalizira postojanje solitarnog recidiva koji se može liječiti i kirurškom resekcijom.

Liječenje bolesnica s epitelnim rakom jajnika niskoga malignog potencijala (»borderline« tumori)

Primarno je liječenje kirurški zahvat s maksimalno mogućim odstranjenjem tumora te kompletnim kirurškim »stagingom«.

Moguća je primjena poštudnoga kirurškog zahvata radi očuvanja fertiliteta kod mlađih žena.

U slučaju patohistološke potvrde neinvazivnih implantata savjetuje se samo redovito praćenje bolesnica, a u slučaju invazivnih implantata ili praćenje ili primjena liječenja kao kod epitelnog raka jajnika.

Kod pojave recidiva treba napraviti kiruršku evaluaciju i citoredukciju tumora, odnosno kompletan kirurški »staging« ako nije napravljen pri prvome kirurškom zahvatu te se nakon njega pacijentice ili prate, odnosno u slučaju pojave invazivnih implantata, liječe kao epitelni karcinomi jajnika.³²

Liječenje neepitelnih zloćudnih tumora jajnika

Liječenje tumora zametnih stanica jajnika

U tumore zametnih stanica ubrajamo disgerminom, teratom, endodermalni sinusni tumor, embrionalni karcinom i koriokarcinom.

Rizični su čimbenici veličina i stupanj diferencijacije tumora.

Liječenje ranog stadija (FIGO-stadij I)

Primarno je liječenje kirurški zahvat – odstranjenje tumora i procjena stupnja njegove proširenosti.

Adjuvantna kemoterapija daje se u svim slučajevima osim kod čistog disgerminoma stadija IA i nezrellog teratoma stadija IA, gradusa 1.³⁴

Najčešće se daje kemoterapija po BEP (bleomicin, etopozid, cisplatina) protokolu u 3–4 ciklusa, odnosno selekcioniranim pacijenticama s disgerminomom, radi smanjenja toksičnosti može se ordinirati kemoterapija po PE (cisplatina, etopozid) protokolu u 3 ciklusa.^{35,36}

U ranom stadiju disgerminoma može se primijeniti i radioterapija.

Liječenje tumora FIGO-stadija II-IV i recidivirajuće bolesti

Makroskopski vidljiv tumor treba nastojati u cijelosti kirurški odstraniti, ali s obzirom na visoku kemosenzitivnost ovih tumora nije potrebno raditi ekstenzivne kirurške zahvate.

Kirurški zahvat slijedi ordinacija kemoterapije temeljene na platini.

Najčešće se ordinira BEP protokol – 3 ciklusa nakon kompletne resekcije tumora i 4–5 nakon nekompletne resekcije tumora (s izostavljanjem bleomicina radi izbjegavanja plućne toksičnosti).³⁷

Trba primijeniti još dva ciklusa kemoterapije nakon normalizacije vrijednosti serumskih tumorskih biljega.

Pacijentice s nepotpuno odstranjenim tumorima zametnih stanica koji su inicijalno posjedovali teratomske elemente, mogu imati kliničku korist od »second-look« laparotomije.³⁸

Ako nakon završetka inicijalne terapije i dalje na slikovnim pretragama postoji rezidualni tumor, s urednim vrijednostima tumorskih biljega, moguće su opcije pažljivo praćenje pacijentica ili kirurška resekcija tumora.

Rezidualnu bolest s povišenim tumorskim markerima nakon inicijalne kemoterapije treba liječiti drugolinijskim protokolom (paklitaksel, ifosfamid, cisplatina –TIP) ili uputiti u tercijarni centar radi liječenja visokodoznom kemoterapijom.³⁹

U slučaju recidivirajuće bolesti »senzitivne na platinu« (relaps > 6 mjeseci nakon završetka liječenja inicijalnom kemoterapijom) preporučuje se drugolinijska kemoterapija kombinacijom cisplatine i ifosfamida, s dodatkom paklitaksela ili bez njega.

Drugi aktivni kemoterapijski protokoli u liječenju recidivirajuće bolesti jesu: VIP (etopozid, ifosfamid, cisplatina), VeIP (vinblastin, ifosfamid, cisplatina), VAC (vinkristin, daktinomycin, ciklofosfamid), PE (cisplatina, etopozid), kombinacija paklitaksela s gemcitabinom, paklitaksela s ifosfamidom, paklitaksela ili docetakselom s karboplatinom.³²

Liječenje stromalnih tumora spolnog tračka jajnika FIGO-stadija I

U stadiju IA granulozno-staničnog tumora jajnika nakon kirurškog zahvata nije potrebna adjuvantna terapija.⁴⁰

Uloga adjuvantne kemoterapije za stadij I granulozno-staničnog tumora visokog (IC stadij, predoperativna ruptura tumora, tumor veći od 10 do 15 cm, visoki mitotski indeks) ili srednjeg rizika (prisutnost heteroloških elemenata) nije potpuno dokazana.⁴¹

Ako se primijeni adjuvantna kemoterapija, izbor su protokoli temeljeni na platini, BEP ili PE protokol; alternativni protokoli su CAP (ciklofosfamid, doksorubicin, cisplatina), TC (paklitaksel, karboplatina), monoterapija platinom.⁴²

O primjeni adjuvantne kemoterapije treba razmisliti u slučaju Sertoli-Leydigova tumora stadija I, slabo diferenciranog ili s heterološkim elementima.

Liječenje stromalnih tumora spolnog tračka jajnika FIGO-stadija II-IV i recidivirajuće bolesti

Primarno je liječenje maksimalna citoredukcija ovih tumora, koju treba pokušati napraviti i kod recidivirajućih tumora.

Nakon kirurškog zahvata, kao i kod recidivirajućih tumora, ordinira se kemoterapija temeljena na platini; najčešće po BEP protokolu ili kombinacijom paklitaksela i karboplatine.⁴³

Sistemske terapijske opcije za recidivirajuće tumore jesu: hormonska terapija tamoksifenom, inhibitorima aromataze ili antagonistima gonadotropinskih receptora, kemoterapija po PE, CAP, VAC, PVB (cisplatina, vinblastin, bleomicin) protokolu ili kombinacijom paklitaksela i ifosfamida ili paklitaksela i karboplatine.⁴⁴

Praćenje pacijentica s tumorima zametnih stanica i stromalnim tumorima spolnog tračka jajnika

Tijekom liječenja odgovor na terapiju prati se određivanjem tumorskih markera i radiološkim pretragama radi

procjene morfološkog odgovora – CT-om trbuha, zdjelice i toraksa (ako postoje plućne presadnice) te ultrazvukom zdjelice.

Pacijentice s tumorima zametnih stanica prate se nakon završenoga primarnog liječenja svaka 2–4 mjeseca prve dvije godine, potom jedanput na godinu od 3. godine pa doživotno.⁴⁵

Kontrolni pregledi sastoje se od fizikalnog pregleda, uključujući ginekološki pregled, a tumorski biljezi (AFP, bHCG, LDH) određuju se na kontrolama u prve dvije godine.

Ako su biljezi kod tumora zametnih stanica inicijalno bili uredni, tada se u prve dvije godine pacijentice prate i radiološkim pretragama (rendgenogram torakalnih organa, CT ili MR).

Pacijentice sa stromalnim tumorima spolnog tračka jajnika kontroliraju se svaka 2–4 mjeseca prve dvije godine, a od 3. godine pa doživotno svakih 6 mjeseci.⁴⁷

Kontrole se sastoje od fizikalnoga, ginekološkog pregleda i prema kliničkoj indikaciji određivanja tumorskih biljeza (inhibin).

Praćenje radiološkim pretragama, bez kliničke indikacije, nije dokazano svrhovito kod stromalnih tumora spolnog tračka jajnika.

U pacijentica podvrnutih poštenom kirurškom zahvatu s ciljem očuvanja fertiliteta radi se ultrazvuk zdjelice svakih 6 mjeseci.

Liječenje malignoga miješanog Mullerova tumora jajnika (karcinosarkoma)

Prvi izbor liječenja je kirurški zahvat s kompletnim kirurškim »stagingom«.

Za sve stadije, kao i u slučaju povrata bolesti, savjetuje se primjena liječenja koja je opisana za epitelne tumore jajnika.^{32,46}

LITERATURA

1. Incidencija raka u Hrvatskoj 2010. Bilten br. 35. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2012.
2. *Tavassoli FA, Devilee P (ur.)*. WHO Classification of Tumours Pathology and Genetics: Tumours of the Breast and Female Genital Organs. Lyon: IARC; 2003.
3. *Cadron I, Leunen K, Van Gorp T i sur.* Management of borderline ovarian neoplasms. *J Clin Oncol* 2007;25(20):2928–37.
4. *Colombo N, Peiretti M, Parma G i sur.* Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010;21(Suppl 5):23–30.
5. *Haller H, Mamula O, Krasevic M i sur.* Frequency and distribution of lymph node metastases in epithelial ovarian cancer: significance of serous histology. *Int J Gynecol Cancer* 2011;21:245–55.
6. *Wimberger P, Lehmann N, Kimmig R i sur.* Prognostic factors for complete debulking in advanced ovarian cancer and its impact on survival. An exploratory analysis of a prospectively randomized phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group (AGO-OVAR). *Gynecol Oncol* 2007;106(1):69–74.
7. *Benedetti Panici PL, Maggioni A, Hacker N i sur.* Systematic aortic and pelvic lymphadenectomy versus resection of bulky nodes only in optimally debulked advanced ovarian cancer: a randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:560–6.
8. *Brown J, Sood AK, Deavers MT i sur.* Patterns of metastasis in sex cord-stromal tumors of the ovary: Can routine staging lymphadenectomy be omitted? *Gynecol Oncol* 2009;113(1):86–90.
9. *Mahdi H, Swensen RE, Hanna R.* Prognostic impact of lymphadenectomy in clinically early stage malignant germ cell tumour of the ovary. *Br J Cancer* 2011;105(4):493.
10. *Colombo N, Peiretti M, Garbi A i sur.* Non-epithelial ovarian cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012;23(Suppl 7):20–6.
11. *Zanetta G, Chiari S, Rota S i sur.* Conservative surgery for stage I ovarian carcinoma in women of childbearing age. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104(9):1030–5.
12. *Satoh T, Hatae M, Watanabe Y i sur.* Outcomes of fertility-sparing surgery for stage I epithelial ovarian cancer: a proposal for patient selection. *J Clin Oncol* 2010;28(10):1727–32.
13. *Winter-Roach BA, Kitchener HC, Lawrie TA.* Adjuvant (post-surgery) chemotherapy for early stage epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;issue 3:CD004706.
14. *Vergote J, De Brabanter J, Flyes A i sur.* Prognostic importance of degree of differentiation and cyst rupture in stage I invasive epithelial ovarian carcinoma. *Lancet* 2001;357:176–82.
15. *Trimbos JB, Parmar M, Vergote I i sur.* International Collaborative Ovarian Neoplasm trial 1 and Adjuvant ChemoTherapy In Ovarian Neoplasm trial: two parallel randomized phase III trials of adjuvant chemotherapy in patients with early-stage ovarian carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2003;95(2):105–12.
16. *Trimbos JB, Vergote I, Bolis G i sur.* Impact of adjuvant chemotherapy and surgical staging in early-stage ovarian carcinoma: European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Adjuvant ChemoTherapy in Ovarian Neoplasm trial. *J Natl Cancer Inst* 2003;95(2):113–25.
17. *Colombo N, Guthrie D, Chiari S i sur.* International Collaborative Ovarian Neoplasm trial 1: a randomized trial of adjuvant chemotherapy in women with early-stage ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003;95(2):125–32.
18. *Bell J, Brady MF, Young RC i sur.* Randomized phase III trial of three versus six cycles of adjuvant carboplatin and paclitaxel in early stage epithelial ovarian carcinoma: A Gynecologic oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2006;102:432–9.
19. *Elattar A, Bryant A, Winter-Roach BA, Hatem M, Naik R.* Optimal primary surgical treatment for advanced epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 8. Art. No.: CD007565. DOI: 10.1002/1461858.CD007565.pub2.
20. *Vergote I, Tropé CG, Amant F i sur.* Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIc or IV ovarian cancer. *N Engl J Med* 2010;363(10):943–53.
21. *McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF i sur.* Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer. *N Engl J Med* 1996;334:1–6.
22. *Ozols RF, Bundy BN, Greer BE i sur.* Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2003;21:3194–200.
23. *Katsumata N, Yasuda M, Takahashi F, Isonishi S, Jobo T, Aoki D.* Dose-dense paclitaxel once a week in combination with carboplatin every 3 weeks for advanced ovarian cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2009;374(9698):1331–8.
24. *Burger RA, Brady MF, Bookman MA i sur.* Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med* 2011;365(26):2473–83.
25. *Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J i sur.* A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2011;365(26):2484–96.
26. *Armstrong D, Bundy B, Wenzel L i sur.* Phase III randomized trial of intravenous cisplatin and paclitaxel versus an intensive regimen of intravenous paclitaxel, intraperitoneal cisplatin and intraperitoneal paclitaxel in stage III ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *N Engl J Med* 2006;354:34–43.
27. *Jaaback K, Johnson N, Lawrie TA.* Intraperitoneal chemotherapy for the initial management of primary epithelial ovarian cancer: Cochrane Gynaecological Cancer Group 2011; DOI: 10.1002/1461858.CD005340.pub3
28. *Bristow RE, Puri I, Chi DS.* Cytoreductive surgery for recurrent ovarian cancer: a meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2009;112:265–74.
29. *Parmar MK, Ledermann JA, Colombo N i sur.* Paclitaxel plus platinum-based chemotherapy versus conventional platinum-based chemotherapy in women with relapsed ovarian cancer: the ICON4/AGO-OVAR-2.2 trial. *Lancet* 2003;361(9375):2099–106.
30. *Pfisterer J, Plante M, Vergote I i sur.* Gemcitabine plus carboplatin compared with carboplatin in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: an intergroup trial of the AGO-OVAR, the NCIC CTG, and the EORTC GCG. *J Clin Oncol* 2006;24(29):4699–707.
31. Preuzeto sa: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ovarian.pdf
32. *Markman M, Iseminger KA, Hatch KD i sur.* Tamoxifen in platinum-refractory ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Ancillary Report. *Gynecol Oncol* 1996;62(1):4–6.
33. *Rustin GJ, van der Burg ME, Griffin CL i sur.* Early versus delayed treatment of relapsed ovarian cancer (MRC OVO5/EORTC 55955): a randomised trial. *Lancet* 2010;376(9747):1155–63.
34. *Mangili G, Scarfone G, Gadducci A i sur.* Is adjuvant chemotherapy indicated in stage I pure immature ovarian teratoma (IT)? A multicentre Italian trial in ovarian cancer (MITO-9). *Gynecol Oncol* 2010;119(1):48–52.
35. *Gershenson DM, Morris M, Cangir A i sur.* Treatment of malignant germ cell tumors of the ovary with bleomycin, etoposide, and cisplatin. *J Clin Oncol* 1990;8(4):715–20.

36. Williams SD, Kauderer J, Burnett AF *i sur.* Adjuvant therapy of completely resected dysgerminoma with carboplatin and etoposide: a trial of the Gynecologic Oncology Group. *Gynecol Oncol* 2004;95(3):469–9.
37. Williams SD, Blessing JA, Hatch KD *i sur.* Chemotherapy of advanced dysgerminoma: trials of the Gynecologic Oncology Group. *J Clin Oncol* 1991;9:1950–5.
38. Williams SD, Blessing JA, DiSaia PJ *i sur.* Second-look laparotomy in ovarian germ cell tumors: the gynecologic oncology group experience. *Gynecol Oncol* 1994;52(3):287–91.
39. Einhorn LH, Williams SD, Chamness A, Brames MJ, Perkins SM, Abnour R. High-dose chemotherapy and stem-cell rescue for metastatic germ-cell tumors. *N Engl J Med* 2007;26:340–8.
40. Colombo N, Parma G, Zanagnolo V *i sur.* Management of ovarian stromal cell tumors. *J Clin Oncol* 2007;25:2944–51.
41. Schumer ST, Cannistra SA. Granulosa cell tumor of the ovary. *J Clin Oncol* 2003;21(6):1180–9.
42. Homesley HD, Bundy BN, Hurteau JA *i sur.* Bleomycin, etoposide, and cisplatin combination therapy of ovarian granulosa cell tumors and other stromal malignancies: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1999;72:131–7.
43. Pautier P, Gutierrez-Bonnaire M, Rey A *i sur.* Combination of bleomycin, etoposide and cisplatin for the treatment of advanced ovarian granulosa cell tumors. *Int J Gynecol Cancer* 2008;18:446–52.
44. Hardy RD, Bell JG, Nicely CJ *i sur.* Hormonal treatment of a recurrent granulosa cell tumor of the ovary: case report and review of the literature. *Gynecol Oncol* 2005;96:865.
45. Salani R, Backes FJ, Fung MF *i sur.* Posttreatment surveillance and diagnosis of recurrence in women with gynecologic malignancies: Society of Gynecologic Oncologists recommendations. *Am J Obstet Gynecol* 2011;204(6):466–78.
46. Duska LR, Garrett A, Eltabbakh GH *i sur.* Paclitaxel and platinum chemotherapy for malignant mixed müllerian tumors of the ovary. *Gynecol Oncol* 2002;85(3):459–63.

UDK 61(061.231)=862=20

CODEN LIVJA5 ISSN 0024-3477



LIJEČNIČKI VJESNIK
GLASILO HRVATSKOGA LIJEČNIČKOG ZBORA

ČITAJTE NAS NA WEB STRANICAMA:
<http://lijecnicki-vjesnik.hlz.hr>