Značenje primarne citoreduktivne kirurgije u liječenju oboljelih od karcinoma jajnika

Brkić, Matea

Master's thesis / Diplomski rad

2020

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:089679

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**



Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository







SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Matea Brkić

Značenje primarne citoreduktivne kirurgije u liječenju oboljelih od karcinoma jajnika

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2020.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Matea Brkić

Značenje primarne citoreduktivne kirurgije u liječenju oboljelih od karcinoma jajnika

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2020.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Zavodu za ginekološku onkologiju u Klinici za ženske bolesti i porode, KBC Zagreb pod vodstvom mentora doc. dr. sc. Gorana Vujića i predan na ocjenu u akademskoj godini 2019./2020.

Mentor rada: doc. dr. sc. Goran Vujić

POPIS KRATICA

FIGO - prema engl. International Federation of Gynecology and Obstetrics

BRCA - prema engl. breast cancer gene

CA125 - prema engl. carbohydrate antigen 125

p53 - prema engl. protein 53

K- ras - prema engl. Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog

CEA - prema engl. carcionoembryonic antigen

CA19-9 - prema engl. carbohydrate antigen 19-9

HE4 - prema engl. human epididymis protein 4

ROMA - prema engl. risk of ovarian malignancy algorithm

CT - prema engl. computed tomography

RTG - rentgen

GOG - prema engl. Gynecologic Oncology Group

HER2- NEU- prema engl. human epidermal growth factor receptor 2

SADRŽAJ

1. SAŽETAK .....
2. SUMMARY .....
3. EPITELNI RAK JAJNIKA 1
3.1 EPIDEMIOLOGIJA I RIZIČNI FAKTORI 1
3.2 PROBIR 3
3.3 PATOGENEZA 3
3.4 PATOLOGIJA 4
3.5 KLINIČKA SLIKA 8
3.6 DIJAGNOSTIKA 8
3.6.1 Određivanje stadija bolesti 10
3.7 LIJEČENJE 12
3.7.1 Liječenje ranog stadija raka jajnika i kirurško određivanje stadija 12
3.7.2 Liječenje uznapredovalog raka jajnika i citoreduktivna kirurgija 14
3.8 PRAĆENJE 19
3.8.1 Praćenje pacijentica s ranim stadijem raka jajnika 19
3.8.2 Praćenje pacijentica s uznapredovalim stadijem raka jajnika 20
3.9 LIJEČENJE RECIDIVA 20
3.10 PROGNOSTIČKI FAKTORI 22
4. ZAHVALE 24
5. LITERATURA 25
6. ŽIVOTOPIS 28

1. SAŽETAK

Naslov rada: Značenje primarne citoreduktivne kirurgije u liječenju oboljelih od karcinoma jajnika

Autor: Matea Brkić

Epitelni rak jajnika je sedmi najčešći maligni tumor kod žena te najčešći uzrok smrti od svih ginekoloških malignih bolesti u Hrvatskoj. Još uvijek ne postoji dovoljno osjetljiv način probira u općoj populaciji, a simptomi bolesti u ranom stadiju su nespecifični što objašnjava činjenicu da se kod gotovo 2/3 oboljelih bolest dijagnosticira u uznapredovalom stadiju. Standardni način liječenja u tom slučaju je primarna citoreduktivna kirurgija nakon koje slijedi kemoterapija na bazi soli platine. Specifičnost raka jajnika je da najčešće ne infiltrira visceralne organe, već stvara žarišta na njihovoj površini te se upravo zato može liječiti agresivnom citoredukcijom uz prihvatljiv morbiditet. Danas se optimalnom citoredukcijom smatra kompletno odstranjenje makroskopski vidljive bolesti. Upravo je citoredukcija jedini prognostički čimbenik na koji se može utjecati u liječenju uznapredovalog raka jajnika. Preživljenje je najdulje kod bolesnica kod kojih nema rezidualne bolesti, a pokazalo se da je dulje preživljenje i kod bolesnica kod kojih je ostatna bolest manja od 1 cm u odnosu na one koje imaju ostatnu bolest veću od 1 cm. Nema statistički značajne razlike u preživljenju bolesnica kod kojih je ostatni tumor manji ili veći od 2 cm pa se preporuča napraviti poštedni kirurški zahvat umjesto opsežne citoredukcije ako se evidentno ne može postići optimalna citoredukcija.

KLJUČNE RIJEČI: epitelni rak jajnika, primarna citoredukcija, preživljenje

2. SUMMARY

Title: Value of primary cytoreductive surgery in the treatment of ovarian cancer patients

Author: Matea Brkić

Epithelial ovarian cancer is the seventh most common cancer among women and the leading cause of death from all malignant gynecological diseases in Croatia. There is still no sufficiently sensitive screening strategy in general population and symptoms are non-specific at an early stage of disease. Approximately in two thirds of patients ovarian cancers are discovered at an advanced stage. Standard treatment includes primary cytoreductive surgery, followed by combined platinum-based chemotherapy. The specificity of this cancer is that metastatic tumors do not usually infiltrate visceral organs, but exist as surface implants so aggressive debulking is possible with acceptable morbidity. The optimal debulking is defined as no gross residual disease. The cytoreductive surgery is only prognostic factor that can be impacted by physician. Maximal survival is achieved with complete resection. Patients with <1 cm residual disease have significantly better survival than patients with >1 cm residual disease. There is no statistically significant difference in the survival of patients in whom the residual tumor is less than 2 cm or greater than 2 cm, so surgical procedure should be limited rather than extensive debulking in this cases.

KEY WORDS: epithelial ovarian cancer, primary cytoreductive surgery, survival

3. EPITELNI RAK JAJNIKA

Svjetska zdravstvena organizacija je podijelila tumore jajnika u 11 skupina na temelju histogenetskog podrijetla. Podjela je prikazana u tablici 1.

Tablica 1. Histogenetska klasifikacija raka jajnika

Tumori pokrovnog epitela
Tumori specijalizirane strome epitela
Lipoidni tumori
Tumori podrijetlom iz rete ovarii
Tumori spolnih stanica
Tumori spolnih i stromalnih stanica
Tumori nesigurna podrijetla
Tumori vezivnoga tkiva
Tumori koji se ne mogu klasificirati
Metastatski (sekundarni) tumori
Tumorima slične promjene

Izvor: Šimunić i sur. Ginekologija. Zagreb: Naklada Ljevak; 2001. Str. 461-478.

Tumori pokrovnog epitela čine od 65 do 75% svih tumora jajnika. Prema preporukama Svjetske zdravstvene organizacije i Međunarodne federacije ginekologa i porodničara (FIGO) epitelni tumori svrstavaju se u dobroćudne, tumore niskog malignog potencijala i zloćudne tumore. Zloćudni tumori pokrovnog epitela čine više od 85% svih karcinoma jajnika. U ovome radu ćemo pobliže opisati upravo tu skupinu karcinoma jajnika (1).

3.1 EPIDEMIOLOGIJA I RIZIČNI FAKTORI

U svijetu je 2018. godine dijagnosticirano 295 414 novih slučajeva raka jajnika, a 184 799 žena je iste godine umrlo od te maligne bolesti (2). Medijan dobi u trenutku postavljanja dijagnoze je 63 godine. Smrtnost od ovog zloćudnog tumora je najveća među svim ginekološkim malignim bolestima (3).

U Hrvatskoj je 2017. godine ovaj rak bio sedmi najčešći rak kod žena. Dijagnosticirano je 449 novih slučajeva, što čini 4% svih novootkrivenih malignih tumora kod žena, a u istoj godini umrlo je 330 žena od raka jajnika (4).

Iako jasan etiološki faktor odgovoran za razvoj raka jajnika nije pronađen, utvrđeno je da je rizik od bolesti proporcionalan broju ovulacija tijekom života. Zbog toga su faktori koji smanjuju broj ovulacija kao što su veći broj trudnoća, duže trajanje dojenja i oralna kontracepcija povezani sa smanjenjem rizika od raka jajnika (3). Uzimanje oralne kontracepcije smanjuje rizik već za nekoliko mjeseci, a učinak postoji i godinama nakon prestanka uzimanja (5). Međutim, svi faktori koji povećavaju broj ovulacija tijekom života i pridonose povećanoj izloženosti estrogenu tijekom života kao što su nuliparitet, rana menarha, kasna menopauza, upotreba hormonskog nadomjesnog liječenja se povezuju s povećanim rizikom od razvoja epitelnog raka jajnika (3).

Nadalje, upalna stanja kao što je endometrioza, također, povećavaju rizik od razvoja raka jajnika (3).

Podvezivanje jajovoda i histerektomija reduciraju rizik. Smatra se da svaki ginekološki zahvat koji sprječava iritaciju jajnika može smanjiti rizik od razvoja raka jajnika (6).

Učestalost varira i među rasama pa tako žene bijele rase imaju 30-40% veći rizik nego žene crne rase i žene latinoameričkog podrijetla (6).

Poznati rizični čimbenik je i dob pa je primijećeno kako incidencija raste do sredine 70-te godine, a potom pada kod žena starijih od 80 godina (6).

Karcinom jajnika je češći u industrijaliziranim zemljama što sugerira da čimbenici okoliša mogu doprinijeti njegovom razvoju. Čini se i da pušenje cigareta može povećati rizik od pojedinih tipova epitelnog raka jajnika, kao što je mucinozni (3). Smanjenje opasnosti od razvoja raka jajnika povezuje se s prehranom s manjim udjelom masti, a većim udjelom vitamina i vlakana (6).

Značajan rizični faktor je pozitivna obiteljska anamneza na rak dojke ili jajnika povezan s mutacijom BRCA 1 i BRCA 2 gena, a nađu se kod otprilike 10% svih pacijentica s rakom jajnika.

Pacijentice s dokazanom mutacijom BRCA 1 gena imaju 39-46% veći rizik za razvoj raka jajnika, a s mutacijom BRCA 2 gena rizik je nešto manji i iznosi 12-20%. Oba gena nasljeđuju se autosomno dominantno s varijabilnom penetracijom što znači da mutacije BRCA 1 i BRCA 2 mogu preskakati generacije bez manifestacije bolesti. Također, žene koje imaju Lynch sindrom imaju 10-12% rizik za razvoj karcinoma jajnika te 85% rizik za razvoj karcinoma debelog crijeva (6).

3.2 PROBIR

Nažalost, još uvijek ne postoji način probira opće populacije koji bi bio dovoljno osjetljiv u ranom stadiju bolesti. Međutim, određene subpopulacije pacijentica, prvenstveno one s genetskim faktorom rizika, mogu biti kandidatkinje za probir. Ovim ženama kod kojih je utvrđen visoki rizik od karcinoma jajnika, može se ponuditi profilaktičko odstranjenje jajnika i jajovoda. Ukoliko to ne žele, Američko društvo za opstetriciju i ginekologiju preporuča provođenje probira kombinacijom bimanulnog pregleda zdjelice, transvaginalnog ultrazvuka i određivanjem CA125 u serumu jednom godišnje (6).

3.3 PATOGENEZA

Ovi tumori jajnika nastaju izravno ili neizravno iz pokrovnog epitela jajnika. Postoje najmanje tri puta nastanka čime se objašnjava heterogenost ovog raka. Manji broj slučajeva nastaje akumulacijom genetskih promjena kojima iz benigne ciste nastane tumor niskog malignog potencijala koji progredira u invazivni karcinom. Ovi tumori su najčešće klinički indolentni te niskog gradusa, a u karcinogenezi je značajna onkogena mutacija K-ras koja se događa vrlo rano. Produkt ovog gena bitan je u regulaciji staničnog ciklusa i stanične proliferacije pa uslijed mutacije dolazi do inhibicije apoptoze stanica te njihove proliferacije.

Drugi put nastanka značajan je u 10% slučajeva koji nastaju uslijed nasljedne predispozicije. Riječ je o karcinomima seroznog tipa visokog gradusa koji nastaju kod žena s mutacijom BRCA gena. BRCA 1 i BRCA 2 su tumor-supresor geni koji

kodiraju proteine bitne za popravak DNA. Kod ovih žena dovoljna je jedna pogreška okvira čitanja da nastane disfunkcionalan protein. Da bi ovakav serozni karcinom dalje progredirao, potrebna je i inaktivacija p53, također tumor-supresorskog gena zbog čega je karcinogeneza ovog tipa raka jajnika jedinstvena.

Treći put nastanka epitelnog raka jajnika je najčešći. Smatra se da većina ovih tumora nastaje de novo mutacijom u epitelnim stanicama na površini jajnika koje oblikuju kortikalnu inkluzijsku cistu u stromi jajnika. Karcinogeneza još uvijek nije u potpunosti razjašnjena, ali smatra se da je jedna od mogućnosti da uslijed cikličkog popravka površine jajnika nakon ponavljajućih ovulacija prilikom proliferacije stanica spontano nastane mutacija p53 gena (6).

3.4 PATOLOGIJA

Unutar skupine epitelnih tumora postoji više histoloških tipova koji su prikazani u tablici 2. U nekim slučajevima nađu se pomiješana dva ili više tipova. Pri patološkom pregledu tumora bitno je odrediti stupanj (gradus) diferencijacije tumora budući da utječe na planiranje liječenja i na prognozu. Još uvijek ne postoji općeprihvaćeni način stupnjevanja. Stupnjevanje se danas temelji na arhitekturi stanica i pleomorfizmu jezgre. Općenito je prihvaćeno da se stupnjevi tumora klasificiraju u stupanj 1 (dobro diferencirani), stupanj 2 (umjereno diferencirani) i stupanj 3 (slabo diferencirani) (6).

Tablica 2. Histološka klasifikacija epitelnih tumora jajnika

Serozni tumori
Mucinozni tumori
Endometrioidni tumori
Tumori svijetlih stanica
Brennerov tumor
Miješani epitelni tumor
Nediferencirani tumori
Karcinosarkom
Miješani mezodermalni tumor

Izvor: Šimunić i sur. Ginekologija. Zagreb: Naklada Ljevak; 2001. Str. 461-478

Najčešći je serozni adenokarcinom (42%), potom nediferencirani adenokarcinomi (17%), endometrioidni (15%), mucinozni (12%) i karcinom svijetlih stanica (6%) (7).

Serozni adenokarcinomi

Građeni su od papila obloženih stratificiranim stanicama seroznog tipa. Stupanj stanične atipije i mitotske aktivnosti je varijabilan. Za ovaj tip raka jajnika patognomična su psamomska tjelešca. Ovi tumori često invadiraju kroz kapsulu jajnika i rastu na površini, a nerijetko se nađu žarišta nekroze i krvarenja. Tumorske stanice često difuzno infiltriraju stromu. Obično su veliki te često bilateralni (8).

Endometrioidni adenokarcinomi

Ovi tumori histološki nalikuju adenokarcinomu endometrija budući da sadrže tubularne žlijezde obložene jednoslojnim ili pseudostratificiranim epitelom s velikim atipičnim ovalnim jezgrama i bazofilnom citoplazmom. Često se nađu žarišta skvamozne diferencijacije (8). U 15-20% slučajeva istovremeno postoji i adenokarcinom endometrija koji se smatra sinkronim tumorom, ali vrlo teško je isključiti metastaze s jedne na drugu stranu (6).

Mucinozni adenokarcinomi

Ovi tumori karakterizirani su nepravilnim žlijezdama i cistama koje su obložene atipičnim epitelnim stanicama koje sadrže obilan intracitoplazmatski mucin s bazalno smještenim jezgrama. Često su ove stanice raspoređene u četiri ili više slojeva. Neoplastične stanice mogu nalikovati onima endocerviksa, želudca ili crijeva (8). Mucinozni karcinom u uznapredovalom stadiju izrazito je rijedak, ali ima lošiju prognozu od seroznog adenokarcinoma (6).

Adenokarcinomi svijetlih stanica

Građeni su od poligonalnih stanica svijetle citoplazme i ekscentrično položenim jezgrama. Citoplazma je bogata glikogenom i sadrži različite količine lipida. Za ovu

vrstu raka karakteristične su gomoljaste (hobnail) stanice koje imaju apikalno smještene jezgre koje prodiru u cistični lumen iznad citoplazmatske granice stanice (8). Vrlo često su udruženi s zdjeličnom endometriozom, a najčešće su ograničeni na jajnik. Kod 20% oboljelih očituju se u uznapredovalom stadiju te tad imaju lošiju prognozu od seroznog adenokarcinoma (6).

Prijelazni stanični karcinomi (Brennerov tumor)

Brennerov tumor karakteriziran je gnijezdima i stupovima epitelnih stanica koje su najvećim dijelom prijelaznog tipa, nalik na uroepitel. Imaju pleomorfne atipične jezgre, a kalcifikati se nađu u većini slučajeva. Potrebno je dokazati prisutnost benignog ili graničnog Brennerova tumora u ili uz sam karcinom da bi se mogla postaviti dijagnoza malignog oblika Brennerova tumora (8).

Karcinosarkomi (maligni miješani mezodermalni tumori)

Ovi tumori imaju epitelnu i mezenhimsku komponentu. Epitelnu komponentu može činiti bilo koji od prethodno nabrojanih karcinoma, ali najčešći su serozni, endometrioidni i nediferencirani karcinom (8).

Miješani epitelni karcinomi

Riječ je o tumorima u kojima osim dominantnih malignih stanica, još jedan ili više tipova malignih stanica čini najmanje 10% tumora (8).

Nediferencirani karcinomi

Ovi tumori ne pokazuju diferencijaciju ili sadrže samo manja, rijetka područja diferencijacije. Česte su brojne netipične mitoze i stanična atipija. Obično vrlo brzo rastu, skloni su širenju izvan jajnika i imaju najlošiju prognozu od svih epitelnih karcinoma jajnika (8).

Primarni peritonealni karcinomi

Ovi karcinomi nastaju de novo iz stanica peritoneuma te se ne razlikuju od epitelnog raka jajnika niti klinički niti histološki, a dokazano je da mogu nastati i godinama nakon obostranog odstranjenja jajnika i jajovoda. Za postavljanje dijagnoze ovog karcinoma oba jajnika moraju biti normalne veličine ili ako su povećani mora biti dokazan benigni proces, tumorska masa izvan jajnika mora biti veća od one u bilo kojem jajniku, a ukoliko je prisutna, komponenta unutar jajnika mora biti manja od 5 mm ili mora biti ograničena samo na površinu jajnika (6).

Načini širenja

Epitelni rak jajnika najčešće se širi eksfolijacijom. Riječ je o ljuštenju malignih stanica u peritonealnu šupljinu kad tumor penetrira kroz površinski sloj jajnika. Ove stanice se sada, zahvaljujući normalnom strujanju peritonealne tekućine, mogu implantirati u bilo koji dio trbušne šupljine. Posebnost ovog raka je da obično ne infiltrira visceralne organe, već stvara žarišta na njihovoj površini. Upravo ovo svojstvo omogućuje liječenje primarnom citoreduktivnom kirurgijom uz prihvatljiv morbiditet. Najčešće mjesto širenja raka jajnika je omentum zbog obilne vaskularizacije, a žarišne promjene česte su i na serozi tankog crijeva i peritoneumu desne hemidijafragme.

Uz eksfolijaciju, značajna je i limfogena diseminacija. Maligne stanice se šire limfnim žilama koje završavaju u paraaortalnim limfnim čvorovima iznad ili ispod renalnih krvnih žila. Moguće je i širenje limfnim vodovima prema vanjskim i unutarnjim ilijačnim te opturatornim limfnim čvorovima. Rijetko, ali preko okruglog ligamenta metastaze se mogu javiti i u ingvinalnim limfnim čvorovima.

Izravno širenje može dovesti do nastanka konfluirajućeg tumora zdjeličnog peritoneuma i okolnih struktura uključujući uterus, rektosigmoidni dio kolona i jajovode.

Hematogeno širenje nije tipično. Prilikom inicijalne dijagnoze ne nalazimo hematogene metastaze, ali se mogu pronaći kod pacijentica s recidivom i u terminalnom stadiju bolesti, najčešće u jetri, plućima, mozgu i bubrezima (6).

3.5 KLINIČKA SLIKA

Često se rak jajnika opisuje kao tihi ubojica, međutim žene najčešće imaju simptome nekoliko mjeseci prije postavljanja dijagnoze. Glavni problem je što su simptomi nespecifični pa ih liječnici primarne zdravstvene zaštite teško razlikuju od ostalih stanja, kao što su funkcionalne crijevne bolesti, promjene vezane uz starenje te stres. U istraživanju iz 2004. godine od 1709 žena s dijagnozom raka jajnika, 72% je prijavilo da su imale tegobe tri ili više mjeseci prije postavljene dijagnoze, a 35% oboljelih navodi da je iste tegobe imalo šest ili više mjeseci prije postavljene dijagnoze. Najčešći simptomi su bili bolovi u leđima (45%), umor (34%), nadutost (27%), konstipacija (24%), bolovi u trbuhu (22%) i urinarne tegobe (16%). Isto istraživanje je pokazalo da dob utječe na učestalost pojave simptoma pa se pokazalo da je veća vjerojatnost da žene u postmenopauzi neće imati simptome u odnosu na žene u premenopauzi (9). U uznapredovalim slučajevima mogu se javiti simptomi koji su posljedica širenja bolesti. Ascites nastaje zbog povećanog stvaranja tekućine u karcinomatozi peritoneuma ili zbog smanjenog otjecanja uslijed opstruiranih limfnih vodova. Može se pojaviti i maligni izljev u prsištu, najčešće na desnoj strani te je zbog toga prilikom pregleda nužna auskultacija pluća (6).

3.6 DIJAGNOSTIKA

Postupci za postavljanje dijagnoze:

1. ANAMNEZA I FIZIKALNI PREGLED

U anamnezi, osim simptoma, bitna je i procjena postojanja rizičnih čimbenika, uključujući osobnu i obiteljsku povijest ginekoloških i drugih malignih oboljenja. Ovi podatci mogu pomoći utvrditi postoji li mogućnost da karcinom jajnika uzrokuje simptome (10).

Pacijentica kod koje postoji sumnja na rak jajnika mora proći kompletan fizikalni pregled, uključujući i digitorektalni i vaginalni pregled za procjenu postojanja zdjeličnih masa (10). Kod većine žena bimanualnim pregledom može se palpirati

tumorska masa u zdjelici. Kod istovremene prisutnosti mase u zdjelici i ascitesa, klinički se postavlja dijagnoza raka jajnika dok se ne dokaže suprotno. Ukoliko je riječ o uznapredovaloj bolesti, pregledom gornjeg abdomena moguće je palpirati tumorske mase na omentumu (6). Međutim, fizikalni pregled ima ograničene mogućnosti, osobito kod pretilih pacijentica kod kojih se vrlo lako tumorska masa može propustiti (10).

2. TRANSVAGINALNI ULTRAZVUK

Ukoliko se na temelju anamneze i fizikalnog pregleda postavi sumnja na rak jajnika, potrebno je napraviti transvaginalni ultrazvuk. Transvaginalni ultrazvuk je najkorisnija metoda za razlikovanje benignih tumora od karcinoma jajnika u ranim stadijima bolesti. Maligni tumori najčešće su multilokularni, ehogeni i veliki (>5 cm). Obično imaju debele septe s nodularnim područjima, a uključivanjem obojenog doplera može se vidjeti i neovaskularizacija koja je izražena u fazi rasta tumora (6). Osjetljivost i specifičnost za razlikovanje benignih od zloćudnih lezija pomoću transvaginalnog ultrazvuka su 86% do 94%, odnosno 94% do 96% (10). Ultrazvuk je manje koristan kod pacijentica s uznapredovalim karcinomom, osobito ako tumorska masa zahvaća okolne strukture unutar zdjelice (6).

3. LABORATORIJSKI NALAZI

Nalaz kompletne krvne slike u 20-25% slučajeva pokazuje trombocitozu (trombociti >400x109/L) koja se objašnjava djelovanjem citokina koje otpuštaju maligne stanice. Drugi mogući laboratorijski nalaz je i hiponatrijemija (6).

Vrlo značajan tumorski marker za karcinom jajnika je CA125 budući da je povišen kod više od 90% slučajeva nemucinoznih tumora. CA125 je glikoprotein koji se ne proizvodi u normalnom epitelu jajnika (6). Međutim, povišene koncentracije mogu se naći i kod zdravih žena za vrijeme menstruacije i u trudnoći te kod nekih ginekoloških nemalignih bolesti kao što su benigne ciste, endometrioza, adenomioza i lejomiomi maternice. Povišene vrijednosti mogu se naći i kod nekih neginekoloških bolesti poput bolesti jetre i bubrega, srčanih bolesti, pleuralnih, peritonealnih i mišićno-koštanih upalnih poremećaja, ali i kod nekih malignih bolesti, osobito kod različitih uznapredovalih adenokarcinoma, kao što su karcinom dojke, debelog crijeva, gušterače i maternice. Ipak, učestalost povišenih koncentracija najveća je kod

pacijentica sa seroznim adenokarcinomom jajnika, potom endometrioidnim i karcinomom svijetlih stanica. CA125 se ne eksprimira u čisto mucinoznim tumorima i nije koristan među pacijenticama s ovom histološkom vrstom. CEA ili CA19-9 u tih bolesnica mogu biti bolji markeri. Postoje i drugi biomarkeri u serumu uključujući HE4 (human epididymis protein 4), glikoprotein izražen u oko jedne trećine karcinoma jajnika. Postoji korelacija između histološkog tipa tumora i vrijednosti HE4 u serumu. Najveće vrijednosti su kod žena koje imaju serozni adenokarcinom, dok su najniže vrijednosti kod žena s mucinoznim tipom. Na temelju vrijednosti ova dva markera izračunava se ROMA (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm) čime se nastoji predvidjeti vjerojatnost maligniteta kod žena sa zdjeličnom masom. Među premenopauzalnim ženama osjetljivost i specifičnost ROMA-e je 74,1%, odnosno 88,9%. Među ženama u postmenopauzi osjetljivost i specifičnost je 95,2%, odnosno 83,1% (8).

4. CT TRBUHA I ZDJELICE

Primarnu ulogu u operacijskoj pripremi i planiranju zahvata ima kompjuterizirana tomografija (CT). CT pruža informacije bitne za određivanje stadija bolesti, a bitno je pokušati odrediti stadij prije kirurškog zahvata da bi eventualno predvidjeli mogućnost postizanja kompletne citoredukcije. CT je osjetljiviji od ultrazvuka za otkrivanje abnormalnosti u paraaortalnim limfnim čvorovima, omentumu, mezenteriju i subdijafragmalnim regijama, a može pomoći i u identificiranju pacijentica koje mogu imati korist od neoadjuvantne kemoterapije. Glavno ograničenje CT-a je slaba osjetljivost za otkrivanje tumorskih žarišta manjih od 1-2 cm, osobito na serozi tankog crijeva i mezenteriju (9).

5. RTG SRCA I PLUĆA

Budući da se često razviju asimptomatski pleuralni izljevi, ali i za detekciju rijetkih, ali mogućih plućnih metastaza, kod svih pacijentica sa sumnjom na rak jajnika treba napraviti RTG srca i pluća (6).

3.6.1 Određivanje stadija bolesti

Stadij bolesti određuje se kirurškim putem na temelju kliničkog nalaza prije

odstranjenja tumora i citoredukcije. Stadij se određuje prema FIGO klasifikaciji. Pravilno kirurško određivanje stadija bolesti neophodno je za određivanje plana liječenja. Stadiji I i II smatraju se ranim stadijima, a stadiji III i IV uznapredovalim. Otprilike jedna trećina pacijentica ima stadij bolesti I ili II (6).

FIGO stadij	
I	Tumor ograničen na jajnik/e ili jajovod/e
IA	Tumor ograničen na jedan jajnik (kapsula intaktna) ili jajovod; bez tumora na vanjskoj površini jajnika ili jajovoda; bez zloćudnih stanica u ascitesu ili ispirku potrbušnice
IB	Tumor ograničen na oba jajnika (kapsula intaktna) ili jajovoda; bez tumora na površini jajnika ili jajovoda; bez zloćudnih stanica u ascitesu ili ispirku potrbušnice
IC	Tumor ograničen na jedan ili oba jajnika ili jajovoda, s jednom od sljedećih osobitosti: Kirurška ruptura kapsule (IC1) Spontana ruptura kapsule ili tumor na površini jajnika ili jajovoda (IC2) Zloćudne stanice u ascitesu ili ispirku potrbušnice (IC3)
II	Tumor zahvaća jedan ili oba jajnika ili jajovoda uz širenje tumora na organe zdjelice ili primarni karcinom potrbušnice
IIA	Širenje i/ili metastaze u maternicu i/ili jajovode i/ili jajnike
IIB	Širenje na ostale organe zdjelice
III	Tumor zahvaća jedan ili oba jajnika ili jajovoda, ili primarni karcinom potrbušnice, s citološki i histološki potvrđenim širenjem na potrbušnicu izvan zdjelice i/ili metastaze u retroperitonealne limfne čvorove
IIIA1 IIIA1(i) IIIA1(ii)	Pozitivni retroperitonealni limfni čvorovi (citološki ili histološki dokazani) Metastaze do 10 mm u najvećoj dimenziji Metastaze veće od 10 mm u najvećoj dimenziji
IIIA2	Mikroskopsko izvanzdjelično širenje po potrbušnici s ili bez pozitivnih retroperitonealnih limfnih čvorova
IIIB	Makroskopske metastaze po potrbušnici izvan zdjelice do 2 cm u najvećoj

	dimenziji, s ili bez metastaza u retroperitonealne limfne čvorove (uključuje širenje tumora na kapsulu jetre i slezene bez parenhimne infiltracije istih)
IIIC	Makroskopske metastaze po potrbušnici izvan zdjelice veće od 2 cm u najvećoj dimenziji, s ili bez metastaza u retroperitonealne limfne čvorove (uključuje širenje tumora na kapsulu jetre i slezene bez parenhimne infiltracije istih)
IV	Udaljene metastaze (isključujući metastaze potrbušnice)
IVA	Maligne stanice u pleuralnom izljevu
IVB	Parenhimne metastaze jetre/slezene i metastaze u izvanabdominalne organe (uključuje ingvinalne limfne čvorove i limfne čvorove izvan abdomena)

3.7 LIJEČENJE

3.7.1 Liječenje ranog stadija raka jajnika i kirurško određivanje stadija

Ukoliko je karcinom ograničen na jajnik provode se kirurško uklanjanje i određivanje stadija bolesti. Abdominalna incizija mora biti primjerene duljine da se uoče i uklone znakovi bolesti koji nisu uočeni prilikom fizikalnog pregleda i slikovnih pretraga. Zahvat započinje aspiracijom slobodne tekućine ili uzimanjem peritonealnog ispirka, nakon čega slijedi inspekcija i palpacija svih peritonealnih površina (6). Eksploracija trbušne šupljine mora biti temeljita i sustavna. Potrebno je pregledati desni i lijevi parakolični prostor, tanko i debelo crijevo, uključujući crvuljak, te dijafragmu što obično zahtijeva mobilizaciju jetre. Iskustvo pokazuje da se karcinoza peritoneuma može širiti u perihepatička područja preskačući zdjelicu. Ova činjenica je glavni razlog mogućeg podcjenjivanja opsega bolesti. Zatim se pregledava zdjelica, a operativne bilješke moraju sadržavati opis oba jajnika i jajovoda, uključujući promjer, postojanje vegetacija i adherenciju na druge strukture. Uz navedeno, nužan je pregled i opis Douglasova prostora i rektosigmoidnog kolona. Potom se izvodi ekstrafascijalna histerektomija s obostranom salpingoovarijektomijom. Budući da je suprakolični omentum mjesto subkliničkih metastaza u 10-30% slučajeva, totalna

omentektomija se preporuča. Iznimno, moguće je napraviti infrakoličnu omentektomiju u ranoj fazi bolesti ako je napravljena detaljna procjena suprakoličnog područja između želudca i transverzalnog kolona. Budući da se metastaze na crvuljku nađu u 23% slučajeva, osobito kod tumora mucinoznog tipa, savjetuje se napraviti i apendektomiju. Također, u prosjeku je potrebno uzeti barem 5 nasumičnih peritonealnih biopsija, najbolje u području dijafragme jer čak 7% dijafragmalnih peritonealnih biopsija, 5% biopsija s područja omentuma i 10% biopsija uzetih iz svih ostalih peritonealnih područja budu pozitivne. Postojanje metastaza u limfnim čvorovima utječe i na prognozu i na način liječenja. Okultne metastaze u retroperitonealnim limfnim čvorovima mogu se naći u 5-25% slučajeva u kojima se na početku smatralo da je riječ o bolesti ograničenoj na jajnike. Zahvaćenost limfnih čvorova češća je kod seroznih adenokarcinoma (28%) i adenokarcinoma svijetlih stanica (14.5%), nego kod mucinoznih (2.6%) i endometrioidnih karcinoma (4.1%). Poznato je da su u 50% slučajeva istodobno zahvaćeni paraaortalni limfni čvorovi te oni u zdjelici. U 25% slučajeva nađu se metastaze samo u paraaortalnim limfnim čvorovima ili samo u zdjelici. Ove brojke ukazuju da je potrebno napraviti kompletnu limfadenektomiju i zdjeličnih i paraaortalnih limfnih čvorova (11).

Laparoskopsko određivanje stadija važno je kod pacijentica kod kojih se smatra da bi mogle imati stadij I raka jajnika ili kod pacijentica kojima stadij prethodno nije određen do kraja. Glavne prednosti laparaskopskog određivanja stadija su kraće trajanje hospitalizacije i brži oporavak, međutim broj uklonjenih limfnih čvorova može biti nedovoljan, a eksploracija trbušne šupljine je ograničena (6).

Približno 10% epitelnih karcinoma jajnika razvije se kod žena mlađih od 40 godina. U ovim slučajevima može se liječiti kirurškim pristupom uz očuvanje plodnosti jedino ako je bolest ograničena na jajnik. Iako će kod većine pacijentica doći do povećanja stadija zbog intraoperacijskih nalaza, u pacijentica sa stadijem I dugoročno preživljenje nakon jednostrane salpingoovarijektomije je izvrsno. U nekim slučajevima bit će potrebna postoperacijska kemoterapija, ali obično pacijentice zadrže sposobnost začeća i iznošenja trudnoće do termina. Nakon poroda mogu se napraviti histerektomija i kontralateralna salpingoovarijektomija (6).

Postoperativni patološki nalaz treba sadržavati informacije o histološkom tipu, stupnju diferencijacije (gradusu) tumora, veličini tumora i širenju na okolne strukture,

informacije o zahvaćenosti jednog ili obaju jajnika i postojanju tumora na površini jajnika, opis tumorske kapsule, informacije o postojanju i veličini metastaza na maternici i jajovodima, broj, lokaciju i status pregledanih limfnih čvorova, informacije o postojanju, veličini i tumorskoj invazivnosti peritonealnih metastaza na peritoneumu zdjelice, parakolično i na peritoneumu hemidijafragme te informacije o postojanju i veličini metastaza na omentumu. Patološki nalaz treba dopuniti citološkom analizom ascitesa ili peritonealnog ispirka (12).

Kod žena sa stadijem bolesti IA ili IB, gradusa 1 nije potrebno daljnje postupanje. Pacijentice sa stadijem IA ili IB, gradusa 2 epitelnog raka jajnika mogu se postoperativno pratiti ili se može primijeniti kemoterapija kombinacijom paklitaksela i soli platine (karboplatina ili cisplatina) u 3 do 6 ciklusa. Kod pacijentica sa stadijem IA ili IB, gradusa 3 epitelnog raka jajnika, svih pacijentica sa stadijem IC bez obzira na gradus, svih pacijentica sa stadijem II te kod pacijentica koje imaju adenokarcinom svijetlih stanica primjenjuje se adjuvantna kemoterapija kombinacijom paklitaksela i karboplatine ili cisplatine u 6 ciklusa. Kod starijih bolesnica ili bolesnica lošijeg općeg stanja može se primijeniti monokemoterapija cisplatinom ili karboplatinom (12).

3.7.2 Liječenje uznapredovalog raka jajnika i citoreduktivna kirurgija

Ukoliko je riječ o pacijenticama sa stadijem bolesti III ili IV, provodi se primarna citoredukcija tumora i potpuna kirurška procjena stupnja proširenosti bolesti, nakon čega slijedi kemoterapija temeljena na solima platine. U bolesnica s uznapredovalim rakom jajnika u kojih nije moguća optimalna citoredukcija, može se primijeniti neoadjuvantna kemoterapija i po mogućnosti intervalna citoredukcija (12).

Iako je utjecaj kemoterapije na preživljenje pacijentica s uznapredovalim rakom jajnika značajan, evolucija primarne citoreduktivne kirurgije i minimalizacija ostatne bolesti su podjednako važne. Zahvaljujući razvoju kirurških tehnika u posljednja dva desetljeća, olakšano je postizanje maksimalne citoredukcije kod sve više oboljelih, uz istovremeno progresivno smanjenje promjera ostatne bolesti.

Citoredukcija kao metoda liječenja uznapredovalog raka jajnika zagovarala se još

1934. godine kad je Meigs sugerirao da bi trebalo ukloniti što više tumora da bi se povećala učinkovitost postoperacijske radioterapije (13). Istraživanje iz 1975. godine konačno je utvrdilo postojanje obrnute korelacije između veličine ostatnog tumora i ukupnog preživljenja pacijentica. U istraživanju je sudjelovalo 102 pacijentice sa stadijem II i III raka jajnika, a utvrđeno je kako se preživljenje značajno povećava ukoliko je promjer ostatne bolesti manji od 1.6 cm. Već tada se pokazalo da najvažniji utjecaj na preživljenje imaju gradus tumora i volumen ostatne bolesti (14). 1980-ih retrospektivne studije potvrđuju rezultate prethodnog istraživanja te je tada utvrđeno da bi primarna citoreduktivna kirurgija i adjuvantna kemoterapija temeljena na solima platine trebale biti standard liječenja pacijentica s uznapredovalim stadijem raka jajnika (13).

Kasnije, 1992. i 1994. godine GOG provodi dvije studije koje su pokazale da je 5-godišnje preživljenje za pacijentice koje nemaju ostatnu bolest bilo 60%, za one koje su imale 0.1-1 cm te 1-2 cm 5- godišnje preživljenje bilo je 35%, a pacijentice s ostatnom bolesti većom od 2 cm su imale 5-godišnje preživljenje manje od 20% (15), (16).

Prospektivna studija iz 1998. godine pokazuje utjecaj kompletne citoredukcije na preživljenje. U istraživanje su bile uključene 163 pacijentice. Kod 139 pacijentica (85.3%) napravljena je kompletna citoredukcija, 22 pacijentice (13.5%) su imale ostatnu bolest koja je u promjeru imala 1 cm ili manje, a 2 pacijentice (1.2%) su imale opsežnu neresektabilnu bolest. Multivarijanta analiza pokazala je da kompletna citoredukcija povećava preživljenje u odnosu na pacijentice koje su imale minimalnu ostatnu bolest, tj. 85% pacijentica koje su imale kompletnu citoredukciju preživjelo je duže od onih koje su imale ostatnu bolest (17). Metaanaliza iz 2002. godine koja je obuhvatila 81 istraživanje s ukupno 6885 pacijentica pokazala je da je maksimalna citoredukcija tumora faktor koji ima najveći utjecaj na preživljenje bez obzira na dozu platine koja se koristi postoperativno (18). Istraživanje iz 2006. godine u kojem je sudjelovalo 465 pacijentica sa stadijem IIIC epitelnog raka jajnika podvrgnuto je pokušaju maksimalne citoredukcije, s opsežnom kirurgijom gornjeg dijela trbuha, nakon čega je uslijedilo 6 ciklusa kemoterapije na bazi platine. Pokazalo se da pacijentice bez makroskopski vidljive bolesti imaju srednje preživljenje 106 mjeseci te je utvrđeno da bi se trebalo težiti kompletnom odstranjenju makroskopski vidljive bolesti (19). Slični rezultati bili su u još jednom

istraživanju iz iste godine. Među pacijenticama sa stadijem bolesti III pokazalo se da je srednje preživljenje 71.9 mjeseci ukoliko nije bilo makroskopski vidljive bolesti nakon citoredukcije, 42.4 mjeseca ukoliko je ostatna bolest bila manja od 1 cm te 35 mjeseci za one s ostatnim tumorom većim od 1 cm. Autori su predložili da se tradicionalni koncept optimalne citoredukcije (<1cm) reevaluira te da se teži kompletnoj citoredukciji (20).

Istraživanje iz 2018. godine pokazalo je da se ukupno preživljenje povećalo u razdoblju od početka 2001. godine do kraja 2013. unatoč tome što se operiraju pacijentice s višim stadijima bolesti, a smatra se da se to može pripisati postizanju potpunije citoredukcije (21). I u novije vrijeme se vrše istraživanja kojima se procjenjuje značenje primarne citoreduktivne kirurgije u liječenju uznapredovalog karcinoma jajnika. Tako je istraživanje iz 2019. godine uspoređivalo preživljenje pacijentica u dva različita centra u Velikoj Britaniji. Istraživanje je uključivalo ukupno 249 pacijentica, 127 u centru A te 122 u centru B, bez značajne razlike u stadijima bolesti te histološkim tipovima tumora između centara. U centru A 87% pacijentica podvrgnuto je kirurškom liječenju, dok je u centru B operirano 59.8% bolesnica. U oba centra pacijentice su bile liječene istom kemoterapijom. U centru A srednje preživljenje je bilo 34.37 mjeseci, što je bilo značajno više nego u centru B gdje je srednje preživljenje bilo 28.3 mjeseca. Među bolesnicama koje su liječene kombinacijom citoredukcije i kemoterapije umrlo je 43.8% tijekom razdoblja praćenja, za razliku od pacijentica koje su primale samo kemoterapiju i kod kojih je umrlo 86% u istom razdoblju. Ovi rezultati pokazuju da primarna citoredukcija, čak i za bolesnice s opsežno proširenom bolesti, rezultira duljim ukupnim preživljenjem nego liječenje isključivo kemoterapijom (22).

Postoji nekoliko razloga kojima se objašnjava uvjerenje da uklanjanje žarišta raka jajnika produljuje preživljenje. Prvi je razlog što se kirurškim putem uklanja veliki volumen klonova stanica potencijalno rezistentnih na kemoterapiju. Drugi razlog je što se ekscizijom nekrotičnog tkiva poboljšava isporuka kemoterapeutika u ostatne stanice koje su dobro prokrvljene. Također, maleni ostatni tumorski implantati brže rastu i samim time više su osjetljivi na kemoterapiju. Četvrti razlog je što populacija malih karcinomskih stanica zahtjeva manje ciklusa kemoterapije što smanjuje mogućnost stvaranja rezistencije na kemoterapiju. U konačnosti, uklanjanje velikog volumena tumorskog tkiva potencijalno osnažuje imunološki sustav (6).

Klinički pregled te slikovna dijagnostika još uvijek ne mogu predvidjeti mogućnost postizanja optimalne citoredukcije. Najbolja metoda za eksploraciju trbušne šupljine je kirurški zahvat koji može biti izveden laparoskopijom ili laparotomijom. Prednosti laparoskopije su manja invazivnost te izbjegavanje nepotrebne laparotomije kod pacijentica kod kojih je potrebna neoadjuvantna kemoterapija. Pouzdanost laparoskopije ovisi o iskustvu kirurga koji je izvodi (11). Ukoliko se izvodi laparotomija, preporuča se medijana incizija za optimalnu vizualizaciju. Kod pacijentica s uznapredovalom bolešću nije potrebno uzimati peritonealni ispirak ili aspirat slobodne tekućine, ali je često potrebno ukloniti nekoliko litara ascitesa da bi se poboljšala vizualizacija trbušne šupljine. Kirurški zahvat počinje s najmanje kompliciranim postupkom ukoliko je kirurg procijenio da je moguće postići optimalnu citoredukciju. Najčešće se započinje s omentektomijom. Tijekom zahvata može se zatražiti hitna intraoperacijska patohistološka analiza kako bi se potvrdila dijagnoza epitelnog raka jajnika (6). Mogu se definirati 3 tipa zahvata. Standardni zahvat čine abdominalna histerektomija s obostranom salpingoovarijektomijom, totalna omentektomija, apendektomija, odstranjenje zdjeličnih i paraaortalnih limfnih čvorova, s ili bez jednostavne peritonektomije. Radikalni zahvat koji se radi ukoliko je zahvaćen rektosigmoidni kolon čine, uz prethodno navedene elemente, en bloc resekcija maternice, oba jajnika, zdjeličnog peritoneuma i rektosigmoidnog kolona, s ili bez jednostavne peritonektomije. Treći tip je supraradikalni zahvat, tj. radikalni zahvat plus jedan od sljedećih elemenata: opsežna peritonektomija, uključujući djelomičnu resekciju dijafragme, resekcija subkapsularnih metastaza na jetri i kolecistektomija, splenektomija i resekcija repa gušterače te druge resekcije crijeva i djelomična gastrektomija. Često je potrebno kirurškim zahvatom zahvatiti i gornji abdomen da bi se postigla optimalna citoredukcija. Radikalni i supraradikalni zahvat nužni su u 50% slučajeva uznapredovalog raka jajnika (11). Istraživanje iz 2009. godine pokazalo je da opsežni zahvati u gornjem abdomenu povećavaju vjerojatnost postizanja optimalne citoredukcije što dovodi i do značajnog poboljšanja ukupnog preživljenja. Uspoređivane su dvije grupe pacijentica sa stadijem IIIC i IV epitelnog raka jajnika. Grupu 1 činilo je 168 pacijentica koje su kirurški liječene u razdoblju od 1996. do 1999. godine. Grupu 2 je činilo 210 pacijentica sa istim stadijima bolesti koje su operirane između 2001. i 2004. godine kada se radila sveobuhvatnija resekcija bolesti u gornjem abdomenu. Kod pacijentica iz druge grupe ukupno preživljenje je bilo statistički značajno duže, 54 mjeseca prema 43 mjeseca kod

pacijentica iz prve grupe (23).

Iako primarna citoredukcija poboljšava preživljenje, vrlo važno je procijeniti rizik od postoperativnog mortaliteta pri donošenju odluke o njenom izvršenju. Sustavnim pregledom iz 2009. godine pokazalo se da je prosječni postoperativni mortalitet 3.7% nakon primarne citoreduktivne kirurgije. Postoperativni morbiditet i mortalitet prvenstveno ovise o opsegu operativnog zahvata, dobi, općem zdravstvenom stanju pacijentice i njenim komorbiditetima. Najčešći uzroci smrti u postoperativnom razdoblju su plućna embolija (25%) i sepsa (20.8%) (24).

Ukoliko kirurg procijeni da nije moguće postići optimalnu citoredukciju, odnosno da bi ostatna bolest bila veća od 1 cm preporuča se napraviti poštedni kirurški zahvat. Kad nije moguće napraviti histerektomiju s obostranom salpingoovarijektomijom, nužno je uzeti biopsiju jajnika i endometrija da bi se potvrdio primarni i isključio mogući metastatski papilarni serozni karcinom (6). Čimbenici koji smanjuju vjerojatnost postizanja kompletne citoredukcije su zahvaćenost tankog crijeva jer multiple (>2) resekcije tankog crijeva nisu preporučljive budući da se time značajno povećava morbiditet, infiltracija jetrenih vrata i zahvaćenost desne hemidijafragme budući da u tom slučaju često dolazi do fiksacije jetre (11).

Kod nekih bolesnica slikovne dijagnostičke metode mogu ukazivati da optimalna citoredukcija nije moguća ili zbog komorbiditeta neke bolesnice nisu kandidati za primarnu citoredukciju. U ovim slučajevima preporuča se neoadjuvantna kemoterapija u 3-4 ciklusa s intervalnim kirurškim liječenjem (6). Kriteriji za izbor pacijentica koje su kandidati za neoadjuvantnu kemoterapiju variraju i često su nejasni. Izazov za buduća istraživanja bit će identificiranje pacijentica koje bi mogle imati najviše koristi od neoadjuvantne kemoterapije te koji alati trebaju biti upotrijebljeni za njihov izbor (medicinski status, laparoskopija, CA-125, CT). Nerazjašnjeno pitanje ostaje i optimalan broj ciklusa kemoterapije prije kirurškog zahvata (25).

Uznapredovali epitelni rak jajnika relativno je osjetljiv na citotoksične lijekove (6). Kod bolesnica s uznapredovalim rakom nakon kirurškog liječenja primjenjuje se trotjedna aplikacija karboplatine ili cisplatine s paklitakselom. Primjenjuje se 6 ciklusa kemoterapije, ali kod bolesnica koje nisu imale kompletan odgovor moguća je primjena dodatnih ciklusa. Međutim, izliječi se manje od 20% onih koji zahtijevaju

dodatne cikluse. Potreba za dodatnim ciklusima ukazuje na neosjetljivost tumora na kemoterapiju pa kod tih bolesnica često dolazi do ranijeg recidiva. Potencijalni novi standard je primjena tzv. „dose dense“ protokola u kojem se karboplatina primjenjuje u trotjednim intervalima, a paklitaksel u tjednim. Bevacizumab kao dodatak standardnoj kemoterapiji smatra se potencijalnim unaprjeđenjem liječenja bolesnica sa stadijem IIIB i IIIC te suboptimalnom citoredukcijom i stadijem IV. Intraperitonealna kemoterapija u kombinaciji s intravenskom rezultira boljim preživljenjem nego sama intravenska kemoterapija, međutim uz cijenu povećane toksičnosti (12). Teoretske prednosti intraperitonealne kemoterapije su od iznimnog značaja. Općenito, epitelni rak jajnika širi se transperitonealno pa se ovakvom primjenom kemoterapeutika kod pacijentica s minimalnom ostatnom bolesti može postići veća doza u tumorskim žarištima. Činjenica je da nije svaka pacijentica s uznapredovalim rakom jajnika primjeren kandidat za ovaj način primjene kemoterapije. Pacijentice s velikim volumenom ostatne bolesti i stadijem IV bolesti neće imati koristi, ali intraperitonealnu kemoterapiju treba uzeti u obzir kod pacijentica s ostatnom bolesti malog volumena i postignutom optimalnom citoredukcijom (6).

3.8 PRAĆENJE

3.8.1 Praćenje pacijentica s ranim stadijem raka jajnika

Nakon završetka liječenja preporuča se kontrolni pregled svaka dva mjeseca prve dvije godine, svaka četiri mjeseca kroz treću godinu, svakih šest mjeseci kroz četvrtu i petu godinu, a nakon toga jednom godišnje. Svaki pregled se mora sastojati od anamneze, potpunog fizikalnog i ginekološkog pregleda. Određivanje razine CA125 u serumu prilikom kontrolnih pregleda nije se pokazalo značajnim za unaprjeđenje liječenja pa se najčešće određuje ukoliko se posumnja na recidiv. Ako se posumnja na povrat bolesti na temelju pojave novih simptoma, kliničkog pregleda ili zbog porasta razine CA125 u serumu, potrebno je napraviti CT trbuha i zdjelice. Pokazano je da započinjanje liječenja recidiva samo na temelju porasta vrijednosti serumskog CA125, a bez simptoma, ne produljuje preživljenje, a smanjuje kvalitetu života ovih bolesnica (12).

3.8.2 Praćenje pacijentica s uznapredovalim stadijem raka jajnika

U većine pacijentica s uznapredovalim rakom jajnika nakon završetka liječenja postići će se remisija što se utvrđuje urednim ginekološkim nalazom, nalazom CA125 unutar referentnih vrijednosti te urednim CT nalazom. Nadzor ovih pacijentica može uključivati redovne ginekološke preglede i određivanje CA125 kao i kod pacijentica s ranim stadijem bolesti. Također, kod pacijentica s novonastalim simptomima, novim kliničkim nalazima ili porastom razine CA125, potrebno je napraviti CT trbuha i zdjelice. Kod gotovo 80% ovih pacijentica će doći do povrata bolesti i smrti zbog progresije bolesti pa treba imati visoki stupanj sumnje na recidiv. Jedna od mogućnosti praćenja ovih pacijentica je i second-look laparotomija ili laparoskopija koja se danas ne radi rutinski, nego se izvodi samo za ranu procjenu učinkovitosti liječenja u eksperimentalnim protokolima. Također, može se ordinirati konsolidacijska terapija, međutim dokazi koji upućuju na prednost terapije održavanja su ograničeni. Nekoliko različitih opcija konsolidacijske terapije kod epitelnog raka jajnika je dostupno, uključujući radioterapiju, citotoksičnu terapiju i intraperitonealnu terapiju (6).

3.9 LIJEČENJE RECIDIVA

Recidivirajuća bolest se definira prema vremenu pojave recidiva u odnosu na vrijeme koje je prošlo od primjene posljednjeg ciklusa kemoterapije u adjuvantnoj primjeni. Bolest je refraktorna na platinu ukoliko dođe do progresije bolesti tijekom kemoterapije platinom, rezistentna je na platinu ako progresija bolesti nastupi unutar 6 mjeseci od završetka adjuvantne kemoterapije, a smatramo da je bolest senzitivna na platinu ako recidiv bolesti nastane nakon više od 6 mjeseci od kraja liječenja (12). Najčešći prvi znak recidiva bolesti je porast CA125 u serumu. Simptomi se najčešće jave nakon 2 do 6 mjeseci od porasta CA125. Dok je prisutno samo povećanje CA125 u serumu kao dokaz progresije bolesti, može se primijeniti hormonska terapija tamoksifenom koji ima razinu odgovora oko 10% uz minimalnu toksičnost, može se započeti s konvencionalnom citotoksičnom terapijom, ponuditi mogućnost sudjelovanja u kliničkim studijama ili bolesnice pratiti dok se ne pojave simptomi.

Tumor je gotovo uvijek lociran unutar abdomena (6). Pacijentice koje imaju bolest refraktornu ili rezistentnu na platinu liječe se palijativno nekim od neplatinskih kemoterapeutika kao što su topotekan, oralni etopozid, tjedna aplikacija paklitaksela, docetaksela, doksorubicina, ifosfamida, gemcitabina, 5-fluorouracila, kapecitabina, heksametilmelamina i vinorelbina s razinom odgovora od 12 do 27% (12). Nedavno se pokazalo da kombinacija bevacizumaba s tjednom primjenom paklitaksela, doksorubicina ili topotekana pruža 27% stopu odgovora što je više nego udvostručilo stopu s jednim kemoterapeutikom. Ovim pacijenticama se kad god je to moguće nudi mogućnost sudjelovanja u eksperimentalnim kliničkim studijama (6). Pacijentice koje imaju bolest senzitivnu na platinu liječe se kombinacijom paklitaksela i soli platine što rezultira boljim preživljenjem od monoterapije platinom. Budući da je kombinacija platine s paklitakselom neurotoksična, kao alternativni kombinacijski protokol u liječenju recidiva kod ovih pacijentica može se koristiti kombinacija karboplatine s gemcitabinom (12). Jedna od mogućnosti liječenja recidiva je sekundarna citoredukcija. Pacijentice koje su najbolji kandidati za ovaj zahvat su one koje imaju bolest senzitivnu na platinu, potom one s prethodno produljenim vremenom bez progresije bolesti (>18 mjeseci), pacijentice sa solitarnim recidivom bolesti te bolesnice kod kojih trbušna šupljina nije ispunjena ascitesom. Cilj sekundarne citoredukcije je minimalna ostatna bolest, međutim to se neće uspjeti postići kod oko 50% operiranih pacijentica (6).

Nakon 2-3 ciklusa kemoterapije radi se reevaluacija kliničkog učinka neovisno o protokolu kemoterapije koji je inicijalno započet. Ukoliko kod pacijentice nema odgovora, mijenja se protokol liječenja. Dovoljan uvjet za nastavak terapije je snižavanje razine CA125 s ili bez potvrde o smanjivanju tumorske mase. Nakon što se iskoriste mogućnosti primjene različitih protokola liječenja recidiva u određenom trenutku daljnja terapija neće biti učinkovita (6).

Tijekom liječenja, zbog progresije bolesti povremeno se mogu pojaviti opstrukcije tankog i debelog crijeva. Opstrukcija se može pokušati riješiti sukcijom pomoću nazogastrične sonde. Ukoliko to nije moguće, kod bolesnica s prvim recidivom ili u ranom stadiju liječenja može biti potreban agresivan pristup koji se odnosi na kemoterapiju s primjenom totalne parenteralne prehrane, a ovisno o općem stanju bolesnice i odgovoru na kemoterapijsko liječenje, treba razmisliti i o palijativnome kirurškom zahvatu. Kolostoma, ileostoma ili anastomoza crijeva mogu olakšati

tegobe. Međutim, zadovoljavajući kirurški rezultat je ponekad nemoguće postići zbog djelomične ili potpune opstrukcije na više mjesta. Postavljanje palijativne gastrostome, parenteralna hidracija i palijativna njega je najbolji pristup kod pacijentica s refraktornim opstrukcijama uslijed progresije bolesti unatoč višestrukim linijama kemoterapije. Također, čest problem kod ovih pacijentica je ponavljajuće stvaranje ascitesa. Tegobe se mogu ublažiti ponavljanim paracentezama ili postavljanjem peritonealnog katetera koji se može samostalno drenirati. Refraktorni maligni pleurani izljev se, također, može liječiti torakocentezom, stalnim pleuralnim kateterom ili pleurodezom. Ovi postupci ne zaustavljaju progresiju bolesti i svaki od njih može dovesti do nepredviđenih i smrtnih komplikacija (6).

3.10 PROGNOSTIČKI FAKTORI

Jedan od najznačajnijih prognostičkih faktora je stadij bolesti u trenutku postavljanja dijagnoze. Istraživanje u sklopu Nacionalnog istraživanja raka jajnika koje sadrži podatke o preživljenju više od 5000 pacijentica pokazalo je da je petogodišnje preživljenje za pacijentice sa stadijem IA 92%, sa stadijem IB 85%, a sa stadijem IC 82%. Petogodišnje preživljenje u stadiju IIA pokazalo se 67%, u stadiju IIB 56% te 51% u stadiju IIC. Pacijentice koje su u trenutku postavljanja dijagnoze imale stadij IIIA bolesti imaju petogodišnje preživljenje 39%, a one koje su imale stadij IIIB i IIIC 26%, odnosno 17%. Pacijentice sa stadijem IV imaju najlošiju prognozu, petogodišnje preživljenje je 12%.

Značajnu ulogu u prognozi ima i gradus tumora. Bolesnice s ranim stadijem raka jajnika i gradusom 1 imaju petogodišnje preživljenje 87%, dok je kod bolesnica s istim stadijem bolesti, ali gradusom 2 petogodišnje preživljenje 70%, a ukoliko je riječ o gradusu 3 petogodišnje preživljenje je 64%. Gradus tumora jednako je važan i kod bolesnica s uznapredovalim rakom jajnika, pa one s gradusom 1 imaju petogodišnje preživljenje 38%, s gradusom 2 25%, a s gradusom 3 19%.

Histološki tip tumora nema prognostičku značajnost, osim adenokarcinoma svijetlih stanica koji ima lošiju prognozu od ostalih histoloških tipova.

Brojne biološke značajke epitelnog raka jajnika su povezane s prognozom. Pokazalo se da su diploidni tumori povezani s duljim preživljenjem pacijentica nego

aneuploidni tumori neovisno o stadiju bolesti. Prekomjerna ekspresija HER-2/neu onkogena također je povezana s lošijom prognozom, a nađe se u oko 34% slučajeva uznapredovalog raka jajnika.

Opće zdravstveno stanje pacijentice i njena dob su izrazito važni za ishod liječenja. Prema GOG-u upravo su ta dva faktora, uz volumen ostatne bolesti, najznačajniji prognostički faktori. Gledajući sve stadije bolesti, pacijentice mlađe od 45 godina u trenutku postavljanja dijagnoze imaju petogodišnje preživljenje 67%, dok je za pacijentice starije od 80 petogodišnje preživljenje 12%.

Volumen preostale bolesti nakon primarne citoreduktivne kirurgije jedna je od najznačajnijih prognostičkih odrednica jer postoji obrnuto proporcionalan odnos između preostale bolesti i duljine preživljenja pacijentice. GOG je izvijestio o srednjem preživljenju od 37 mjeseci kod žena kojima je ostatna bolest bila manja od 1 cm, 31 mjesec ako je ostatna bolest bila između 1 i 2 cm, a 21 mjesec ako je rezidualna bolest bila veća od 2 cm.

Pokazalo se da brza normalizacija CA125 u serumu ima prognostički značaj. Stopa petogodišnjeg preživljenja gotovo je 80% kod pacijentica kod kojih se CA125 normalizira unutar mjesec dana od početka liječenja. Nije poznato ima li rana promjena načina liječenja utjecaj na ishod kod pacijentica kod kojih se razina CA125 ne smanjuje na odgovarajući način (26).

4. ZAHVALE

Zahvaljujem se svom mentoru, doc. dr. sc. Goranu Vujiću, na savjetima i pomoći prilikom pisanja ovog rada.

Zahvaljujem se svojoj obitelji na podršci, strpljenju i razumijevanju tijekom svih godina dosadašnjeg školovanja.

Zahvaljujem se svojim prijateljima koji su mi olakšali život u novom gradu, poticali me i bili uz mene kad god je trebalo.

5. LITERATURA

1. Šimunić V i sur. Ginekologija. Zagreb: Naklada Ljevak; 2001.
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2018;68(6):394–424.
3. Jelovac D, Armstrong DK. Recent progress in the diagnosis and treatment of ovarian cancer. CA Cancer J Clin. 2011 May;61(3):183–203.
4. Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Registar za rak Republike Hrvatske. Incidencija raka u Hrvatskoj 2017., Bilten 42, Zagreb, 2020.
5. Daniilidis A, Karagiannis V. Epithelial ovarian cancer. Risk factors, screening and the role of prophylactic oophorectomy. Hippokratia. 2007;11(2):63–6.
6. Hoffman BL, Schorge JO, Bradshaw KD, Halvorson LM, Schaffer JI, Corton MM. Williams Gynecology. 3. izd. New York: McGraw-Hill Education; 2016.
7. Vrdoljak E, Šamija M, Kusić Z, Petković M, Grgić D KZ. Klinička onkologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2013.
8. Kaku T, Ogawa S, Kawano Y, Ohishi Y, Kobayashi H, Hirakawa T, et al. Histological classification of ovarian cancer. Med Electron Microsc. 2003;36(1):9–17.
9. Goff BA, Mandel LS, Melancon CH, Muntz HG. Frequency of symptoms of ovarian cancer in women presenting to primary care clinics. J Am Med Assoc. 2004;291(22):2705–12.
10. Chyke A. Doubeni, MD M, Anna R. B. Doubeni, MD M, Allison E. Myers, MD M. Diagnosis and Management of Ovarian Cancer. Am Fam Physician. 2016;93(11):937–44.
11. Pomel C, Jeyarajah A, Oram D, Shepherd J, Milliken D, Dauplat J, et al. Cytoreductive surgery in ovarian cancer. Cancer Imaging. 2007;7(1):210–5.

12. Matković V, Haller H, Vrdoljak E, Ćorušić A, Jelavić TB, Strinić T, et al. Kliničke upute za dijagnostiku,liječenje i praćenje bolesnica oboljelih od raka jajnika. Liječnički Vjesn. 2013;135(9–10):235–41.

13. Chang S-J, Bristow RE. Evolution of surgical treatment paradigms for advanced-stage ovarian cancer: Redefining 'optimal' residual disease. Gynecol Oncol. 2012;125:483–92.

14. Griffiths CT. Surgical resection of tumor bulk in the primary treatment of ovarian carcinoma. Natl Cancer Inst Monogr 1975;42:101 – 4.

15. Hoskins WJ, Bundy BN, Thigpen JT, Omura GA. The influence of cytoreductive surgery on recurrence-free interval and survival in small-volume stage III epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. Gynecol Oncol 1992;47:159–66.

16. Hoskins WJ, McGuire WP, Brady MF, Homesley HD, Creasman WT, Berman M, et al. The effect of diameter of largest residual disease on survival after primary cytoreductive surgery in patients with suboptimal residual epithelial ovarian carcinoma. Am J Obstet. 1994;170:974–9.

17. Eisenkop SM, Friedman RL, Wang HJ. Complete cytoreductive surgery is feasible and maximizes survival in patients with advanced epithelial ovarian cancer: A prospective study. Gynecol Oncol. 1998;69(2):103–8.

18. Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK T EL, FJ. M. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a metaanalysis. J Clin Onco. 2002;20:1248–59.

19. Chi DS, Eisenhauer EL, Lang J, Huh J, Haddad L, Abu-Rustum NR, et al. What is the optimal goal of primary cytoreductive surgery for bulky stage IIIC epithelial ovarian carcinoma (EOC)? Gynecol Oncol. 2006;103(2):559–64.

20. Aletti GD, Dowdy SC, Gostout BS, Jones MB, Stanhope CR, Wilson TO, et al. Aggressive surgical effort and improved survival in advanced-stage ovarian cancer. Obstet Gynecol 2006;107:77–85.

21. Tseng JH, Cowan RA, Zhou Q, Iasonos A, Byrne M, Polcino T, et al. Continuous Improvement in Primary Debulking Surgery for Advanced Ovarian Cancer: Do Increased Complete Gross Resection Rates Independently Lead to Increased ProgressionFree and Overall Survival? Gynecol Oncol. 2018;151(1):24–31.

22. Hall M, Savvatis K, Nixon K, Kyrgiou M, Hariharan K, Padwick M, et al. Maximal-Effort Cytoreductive Surgery for Ovarian Cancer Patients with a High Tumor Burden: Variations in Practice and Impact on Outcome. Ann Surg Oncol. 2019;26(9):2943–51.

23. Chi DS, Eisenhauer EL, Zivanovic O, Sonoda Y, Abu-Rustum NR, Levine DA, et al. Improved progression-free and overall survival in advanced ovarian cancer as a result of a change in surgical paradigm. Gynecol Oncol. 2009;114(1):26–31.

24. Gerestein CG, Damhuis RAM, Burger CW, Kooi GS. Postoperative mortality after primary cytoreductive surgery for advanced stage epithelial ovarian cancer: A systematic review. Gynecol Oncol. 2009;114(3):523–7.

25. Mataga V, Matković V. Role of neoadjuvant chemotherapy in the advanced ovarian cancer. Liječ Vjesn. 2013;135:21–6.

26. Holschneider CH, Berek JS. Ovarian Cancer: Epidemiology, Biology, and Prognostic Factors. Semin Surg Oncol. 2000;19(1):3–10.

6. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 07.04.1995. godine u Zadru. Pohađala sam Osnovnu školu Obrovac u Obrovcu, a potom Gimnaziju Jurja Barakovića u Zadru, opći smjer. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu upisujem 2014. godine. Dobitnica sam Dekanove nagrade za postignuti uspjeh u akademskoj godini 2014./2015. Aktivno se služim engleskim jezikom, a pasivno talijanskim**.**