

**KLINI^KE UPUTE
ZA DIJAGNOSTIKU, LIJE^ENJE I PRA] ENJE
BOLESNICA OBOLJELIH OD RAKA JAJNIKA
HRVATSKOGA ONKOLO[KOG DRU[TVA
I HRVATSKOG DRU[TVA ZA GINEKOLOGIJU I OPSTETRICIJU
HRVATSKOGA LIJE^NI^KOG ZBORA
TE HRVATSKOGA GINEKOLO[KOONKOLO[KOG DRU[TVA**

**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**

VI[NJA MATKOVI] , HERMAN HALLER, EDUARD VRDOLJAK, ANTE]ORU[I] ,
TIHANA BORASKA JELAVI] , TOMISLAV STRINI] , RU@ICA KARNJU[-BEGONJA,
DUBRAVKO BARI[I] , SNJE@ANA TOMI] , VLASTIMIR KUKURA, MARIJA BAN,
RANKA [TERN PADOVAN, MATE MATI] , SUZANA LIDE [KALEC, ZLATKO TOPOLOVEC,
MILANKA MR^ELA, JO[KO ZEKAN, ANA FR^OBE, ADEM HAJREDINI, DAMIR BABI] ,
OZREN MAMULA, ALEMKA BRN^I]-FISCHER, @ELJKO VOJNOVI] , DINKA [UNDOV*

Deskriptori: Tumori jajnika – dijagnoza, patologija, lije-enje; Smjernice; Hrvatska

Sa`etak. Rak jajnika i jajovoda po u-estalosti je peta zlo}udna bolest `ena u Hrvatskoj. Histolo{ki je rak jajnika naj-e{e}e epitelnog podrijetla, i to seroznog podtipa. Rje| i su razli-iti neepitelni malignomi jajnika, a posebnu skupinu -ine epitelni karcinomi niskoga zlo}udnog potencijala karakterizirani neinvazivno{u, klini-ki indolentnim tijekom i dobrom prognozom te primarni rak potrbu{nice i rak jajovoda. Klini-ki su ovi zlo}udni tumori u ranim stadijima razvoja uglavnom asimptomatski, zbog -ega se naj-e{e}e dijagnosticiraju u kasnijim stadijima bolesti. Dijagnoza se potvr|uje patohistolo{kim nalazom, a iznimno citolo{kim nalazom nakon provedene dijagnosti-ke obrade. O lije-enju odlu-uje multidisciplinarni tim uzimaju}i u obzir dob, op}e stanje i komorbiditete bolesnice, kao i obilje`ja samog tumora uklju-uju}i stadij bolesti, histolo{ki tip i gradus tumora. Principi lije-enja primarnog raka potrbu{nice i jajovoda temelje se na principima lije-enja epitelnog raka jajnika koji obuhva}aju primjenu kirur{kih zahvata, kemoterapije, imunoterapije i hormonske terapije, kao i suportivno-simptomatskih mjera tijekom cijelog lije-enja. Razlikuje se terapijski pristup rje|im, neepitelnim histolo{kim tipovima tumora koji se -e{e}e dijagnosticiraju u ranim stadijima bolesti, imaju indolentniji tijek pa se kod ovih bolesnica -e{e}e primjenjuju po{tedni kirur{ki zahvati s ciljem o-uvanja plodnosti. U tekstu koji slijedi predstavljene su klini-ke upute s ciljem standardizacije postupaka i kriterija postavljanja dijagnoze, lije-enja te pra`enja bolesnica s rakom jajnika, jajovoda i potrbu{nice 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 `enske bolesti i porode Petrova, Medicinski fakultet Sveu-ili{ta u Zagrebu, KBC Zagreb (prim. mr. sc. Vi{nja Matkovi], dr. med.; prof. dr. sc. Ante]oru{i], dr. med.; prof. dr. sc. Dubravko Bari{i], dr. med.; Suzana Lide [kalec, dr. med.; Adem Hajredini, dr. med.; prim. mr. sc. Jo{ko Zekan, dr. med.), Medicinski fakultet Sveu-ili{ta u Rijeci, KBC Rijeka (prof. dr. sc. Herman Haller, dr. med.; Ru`ica Karnju{-Begonja, dr. med., doc. dr. sc. Alemka Brn-i]-Fischer, dr. med.; dr. sc. Ozren Mamula, dr. med.), Medicinski fakultet Sveu-ili{ta u Splitu, KBC Split (prof. dr. sc. Eduard Vrdoljak, dr. med.; dr. sc. Tihana Boraska Jelavi], dr. med.; prof. dr. sc. Tomislav Strini], dr. med.; prof. dr. sc. Snje`ana Tomi], dr. med.; Marija Ban, dr. med.; Dinka [undov, dr. med.), Klini-ka bolnica Merkur, Zagreb (prof. dr. sc. Vlastimir Kukura, dr. med.), Klini-ki zavod za dijagnostiku i intervencijsku radiologiju, Medicinski fakultet Sveu-ili{ta u

Zagrebu, KBC Zagreb (prof. dr. sc. Ranka [tern Padovan, dr. med.), Klini-ki zavod za patologiju, Medicinski fakultet Sveu-ili{ta u Zagrebu, KBC Zagreb (prof. dr. sc. Damir Babi], dr. med.), Medicinski fakultet Sveu-ili{ta u Osijeku, KBC Osijek (Mate Mati], dr. med.; doc. dr. sc. Zlatko Topolovec, dr. med., prof. dr. sc. Milanka Mr-ela, dr. med.), KBC »Sestre milosrdnice«, Zagreb (doc. dr. sc. Ana Fr^obe, dr. med.), Op}a bolnica Vara`din (@eljko Vojnovi], dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. E. Vrdoljak, Centar za onkologiju, Medicinski fakultet Sveu-ili{ta u Splitu, KBC Split, Spin-i}jeva 1, 21000 Split, e-mail: eduard.vrdoljak@st.t-com.hr

Primljeno 28. svibnja 2013., prihva}eno 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.

Lije- Vjesn 2013; 135: 235–241

Hrvatsko onkološko društvo u suradnji s Hrvatskim društvom za ginekologiju i opstetrijicu (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 učesničke skupine, a potom usuglašeni elektroničkim putem unutar većine 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 – učesničkog specijalista ginekološke onkologije, patologa, radiologa i onkologa, po potrebi urologa i abdominalnog kirurga.

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

Incidenca

Incidenca 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 (iako 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 načina 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 svjetlih 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 tračnika.

»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:

- histološki 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 na peritoneumu hemidijafra gme,
- 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 nejasne prirode (dobroćudna 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 upljine.

Sastoji se od totalne abdominalne histerektomije (TAH) i bilateralne salpingooforektomije (BSO), biopsije peritoneuma očitih, parakoličnih prostora, zdjelice i peritoneuma, kompletne ili selekcionirane zdjelice i paraaortalne limfadenektomije, infrakolične omentektomije, ispirka peritonealne upljine te apendektomije, koja je obavezna 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 mo`e se procijeniti / Primary tumor cannot be assessed
T0		Nema dokaza postojanja primarnog tumora / No evidence of primary tumor
T1	I	Tumor ograni-en na jajnike / Tumor limited to ovaries
T1a	IA	Tumor ograni-en na jedan jajnik; bez zlo}udnih stanica u ascitesu; bez tumora na vanjskoj povr{ini 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 zlo}udnih 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 povr{ini jednog ili obaju jajnika ili puknute kapsule jajnika, ili zlo}udnim 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 zahva}a jedan ili oba jajnika sa {irenjem na tkivo zdjelice / Tumor involves one or both ovaries with pelvic extension
T2a	IIA	{irenje na i/ili presadnice u maternicu i/ili jajovode / Extension and/or implants on uterus and/or tubes
T2b	IIB	{irenje tumora na drugo zdjeli-no tkivo / Extension to and/or implants on other pelvic tissues
T2c	IIC	Tumor stadija IIA ili IIB, ali s tumorom na povr{ini jednog ili obaju jajnika i/ili puknutom kapsulom i/ili zlo}udnim 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 ograni-en na jedan ili oba jajnika s histolo{ki potvr enim peritonealnim implantatima izvan zdjelice i/ili pozitivnim regionalnim limfnim -vorovima. Povr{inske jetrene presadnice stadij su III. Tumor ograni-en na zdjelicu, ali s histolo{ki potvr enim {irenjem 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 veli-ine do 2 cm u najve}em promjeru / Macroscopic peritoneal metastases beyond the pelvis in greatest dimension
T3c	IIIC	Peritonealne presadnice izvan zdjelice promjera ve}eg od 2 cm i/ili zahva}eni regionalni limfni -vorovi / Peritoneal metastases beyond pelvis more than 2 cm in greatest dimension and/or regional lymph node metastases
T4	IV	Prisutnost udaljenih presadnica (isklju-uju) peritonealne presadnice). Ako postoji pleuralni izljev, mora postojati citolo{ka potvrda zlo}udnih stanica da bi se pridijelio stadij IV / Distant metastases (excluding peritoneal metastases). Pleural effusion must have positive cytology for M1 stage.
Regionalni limfni -vorovi (N) / Regional lymph nodes		
NX		Status limfnih -vorova ne mo`e se procijeniti / Regional lymph nodes cannot be assessed
N0		Regionalni limfni -vorovi nisu zahva}eni / No regional lymph node metastasis
N1	IIIC	Zahva}eni regionalni limfni -vorovi / Regional lymph node metastases
Udaljene presadnice (M) / Distant metastases		
M0		Nema udaljenih presadnica / No distant metastases
M1	IV	Prisutne udaljene presadnice (isklju-uju 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 -vorova u procjeni stadija uznapredovalog epitelnog raka jajnika (FIGO-stadiji IIIB-C, IV) nije pokazala prednost u smislu pobolj{anog pre`ivljenja u odnosu na disekciju samo makroskopski pove}anih limfnih -vorova te se ne treba rutinski izvoditi; eventualno se mo`e u-initi u slu-ajevima kada je postignuta optimalna citoredukcija, odnosno rezidualni tumor »0«. ⁷

Kirur{ka procjena stadija neepitelnih tumora jajnika ne zahtijeva rutinsku sistematsku limfadenektomiju, ve} samo disekciju pove}anih limfnih -vorova. ^{8,9}

Stromalni tumori spolnog tra-ka jajnika ne zahtijevaju rutinsku retroperitonealnu evaluaciju. ¹⁰

Bolesnicama s granulozastani-nim tumorima jajnika treba tijekom kirur{ke procjene stadija bolesti napraviti i kireta`u endometrija radi isklju-enja istodobnog postojanja raka endometrija.

U izabranih bolesnica mla`eivotne dobi s epitelnim tumorom ograni-enim na jedan jajnik, a koje `ele zadr`ati

fertilitet, mo`e se napraviti i unilateralna salpingooforektomija bez histerektomije, ali je i dalje nu`dan kompletan kirur{ki »staging«; nakon poro|aja mogu se napraviti TAH i kontralateralna ooforektomija. ^{11,12}

Mladim pacijenticama s tumorima zametnih stanica jajnika i stromalnim tumorima spolnog tra-ka koje `ele zadr`ati fertilitet, a tumor je ograni-en na samo jedan jajnik, mo`e se napraviti unilateralna ooforektomija, bez histerektomije i rutinskih biopsija kontralateralnog jajnika ako je jajnik makroskopski uredan; ovakva po`tedna operacija mo`e se napraviti -ak i u uznapredovalim stadijima malignih tumora zametnih stanica.

Lije-enje raka jajnika

Odluku o lije-enju donosi multidisciplinarni tim uzimaju}i u obzir dob bolesnice, op}e stanje, komorbiditete te obilje`ja samog tumora uklju-uju}i stadij bolesti, histolo{ki tip i gradus tumora.

Principi lije-enja primarnog raka potrbu{nice i jajovoda temelje se na principima lije-enja epitelnog raka jajnika.

Rje|i histolo{ki tipovi raka jajnika -e}e se dijagnosticiraju u ranim stadijima bolesti, imaju indolentniji tijek te se terapijske opcije razlikuju od onih za epitelni rak jajnika.

Lije-enje epitelnog raka jajnika

FIGO-stadij I

Primarno je lije-enje sveobuhvatno kirur{ko odre|ivanje profirenosti bolesti koje obuhva}a 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 histolo{ki tip.

Bolesnice sa srednjim rizikom od povrata bolesti mogu se postoperativno samo pratiti ili se mo`e primijeniti kemoterapija po PC protokolu koju -ini kombinacija paklitaksela i soli platine (karboplatina ili cisplatina) u 3 do 6 ciklusa,¹⁸ u starijih bolesnica ili bolesnica lo{ijeg op}eg stanja mo`e se primijeniti monokemoterapija cisplatinom ili karboplatinom.

U visokorizivnih bolesnica indicirana je adjuvantna kemoterapija po PC protokolu u 6 ciklusa; u starijih bolesnica ili bolesnica lo{ijeg op}eg stanja mo`e se primijeniti monokemoterapija cisplatinom ili karboplatinom.

FIGO-stadij II - IV

Primarno je lije-enje maksimalna citoredukcija tumora i potpuna kirur{ka procjena stupnja profirenosti 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 mogu}a optimalna citoredukcija, mo`e se primijeniti neoadjuvantna kemoterapija u koju mogu}nosti intervalna citoredukcija.²⁰

Kemoterapijski protokoli s trodnevnom aplikacijom kombinacije karboplatine ili cisplatine s paklitakselom terapijska su osnovica lije-enja ovih bolesnica ve} du`i niz godina.^{21,22} Potencijalno unapre|enje lije-enja i kao mogu}i 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, mogu}e unapre|enje lije-enja jest dodatak bevacizumaba standardnoj kemoterapiji na bazi spojeva platine i paklitaksela.^{24,25}

Primjenjuje se 6 ciklusa kemoterapije, s mogu}om primjenom dodatnih ciklusa u cilju individualizacije terapije u bolesnica koje nisu imale kompletan odgovor nakon primijenjenih 6 ciklusa lije-enja.

Intraperitonealna ordinacija kemoterapije u kombinaciji s intravenskom, nakon kompletne makroskopske resekcije tumora rezultira boljim pre`ivljenjem u odnosu na samu intravensku ordinaciju kemoterapije, uz cijenu pove}ane toksicitete.^{26,27}

Lije-enje recidiviraju}e bolesti

Prema vremenu pojave recidiva u odnosu na vrijeme koje je pro{lo od primjene posljednjeg ciklusa kemoterapije temeljene na platini u adjuvantnoj primjeni, recidiviraju}a bolest definira se kao »refraktorna na platinu« (progresija bolesti tijekom kemoterapije platinom), »rezistentna na platinu« (progresija bolesti unutar 6 mjeseci od zavr{etka adjuvantne kemoterapije) i »bolest senzitivna na platinu« (recidiv bolesti nastao vi{e od 6 mjeseci nakon kraja lije-enja).

Naj-e{ji izbor lije-enja recidiviraju}e bolesti jest primjena sistemske kemoterapije, izbor koje ovisi o vremenu protokloma od zavr{etka lije-enja 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 mo`e se napraviti i kirur{ka resekcija.²⁸

U lije-enju bolesnica s recidivom senzitivnim na platinu kombinacijska kemoterapija paklitakselom i solima platine rezultira boljim pre`ivljenjem do progresije bolesti i ukupnim pre`ivljenjem od monoterapije platinom.²⁹

Alternativni kombinacijski protokol u lije-enju recidiva senzitivnih na platinu u cilju smanjenja neurotoksicitete kao specifi-ne nuspojave kombinacije platine s paklitakselom jest kombinacija karboplatine s gemcitabinom.³⁰

Lije-enje 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, ifosfamidna, gemcitabina, 5-fluorouracila, kapecitabina, heksametilmelamina, vinorelbina.³¹

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

U slu-aju intestinalne opstrukcije uzrokovane recidivom, a ovisno o op}em stanju bolesnice i odgovoru na kemoterapijsko lije-enje, treba razmisliti i o palijativnome kirur{kom zahvatu.

Pra}enje pacijentica tijekom i nakon zavr{etka lije-enja

Radi procjene odgovora na terapiju u bolesnica koje se lije-e kemoterapijom, a u kojih postoji postoperativno morfolo{ki i biokemijski potvr|ena ostatna bolest, odnosno tijekom lije-enja inoperabilne, metastatske i recidiviraju}e bolesti, potrebno je svaka 2 mjeseca ponoviti dijagnostičku obradu radi procjene odgovora na terapiju.

Bolesnice koje nakon primarnog lije-enja ne odgovore na kemoterapiju ili im bolest progredira nastavljaju se lije-iti drugolinjskim protokolima.

Lije-enje inoperabilne, recidiviraju}e ili metastatske bolesti traje do postizanja maksimalnog odgovora, progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksicitete.

Nakon zavr{enoga primarnog lije-enja bolesnice se kontroliraju svaka 2 mjeseca tijekom prve dvije godine, svaka 4 mjeseca kroz tre}u godinu te svakih 6 mjeseci -etvrtu i petu godinu, a nakon toga jedanput na godinu.

Kontrolni se pregledi sastoje od uzimanja anamneze, op}ega fizikalnog i ginekolo{kog pregleda (uz ultrazvuk zdjelice) te drugih pretraga prema kliničkoj indikaciji.

Odre|ivanje tumorskog biljega CA 125 tijekom pra}enja bolesnica s epitelnim rakom jajnika nije se pokazalo korisnim s gledi{ta unapre|enja rezultata lije-enja.³⁴

U slu-aju sumnje na progresiju bolesti mo`e se odrediti serumska vrijednost tumorskog biljega CA 125.

U slu-aju povi{enih vrijednosti tumorskog biljega ili pojave kliničkih znakova i simptoma bolesti savjetuje se uiniti CT ili MR trbuha i zdjelice.

PET/CT dijagnostika radi se samo u slu-aju nejasnih nalaza prije navedenih pretraga ili za to-nije utvr|ivanje stupnja profirenosti povrata bolesti (posebno u limfnim -vorovima, potrbunici i jetri) kako bi se izabrale bolesnice s potencijalno resektabilnom bolesti.

Odluka o po-injanju kemoterapijskog lije-enja samo na temelju porasta CA 125 mora biti individualizirana; poka-

zano je da po-injanje lije-enja samo temeljem porasta vrijednosti serumskog CA 125, a bez klini-ke simptomatologije, ne produljuje pre`ivljenje i smanjuje kvalitetu `ivota.³³

Katkad porast CA 125 signalizira postojanje solitarnog recidiva koji se mo`e lije-iti i kirur{kom resekcijom.

Lije-enje bolesnica s epitelnim rakom jajnika niskoga malignog potencijala (»borderline« tumori)

Primarno je lije-enje kirur{ki zahvat s maksimalno mogućim odstranjenjem tumora te kompletnim kirur{kim »stagingom«.

Mogu}a je primjena po{tednoga kirur{kog zahvata radi o-uvanja fertiliteta kod mladih `ena.

U slu-aju patohistolo{ke potvrde neinvazivnih implantata savjetuje se samo redovito pra}enje bolesnica, a u slu-aju invazivnih implantata ili pra}enje ili primjena lije-enja kao kod epitelnog raka jajnika.

Kod pojave recidiva treba napraviti kirur{ku evaluaciju i citoredukciju tumora, odnosno kompletan kirur{ki »staging« ako nije napravljen pri prvome kirur{kom zahvatu te se nakon njega pacijentice ili prate, odnosno u slu-aju pojave invazivnih implantata, lije-e kao epitelni karcinomi jajnika.³²

Lije-enje neepitelnih zlo}udnih tumora jajnika

Lije-enje tumora zametnih stanica jajnika

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

Rizi-ni su -imbenici veli-ina i stupanj diferencijacije tumora.

Lije-enje ranog stadija (FIGO-stadij I)

Primarno je lije-enje kirur{ki zahvat – odstranjenje tumora i procjena stupnja njegove pro`irenosti.

Adjuvantna kemoterapija daje se u svim slu-ajevima osim kod -istog disgerminoma stadija IA i nezrelog teratoma stadija IA, gradusa 1.³⁴

Naj-e{e se daje kemoterapija po BEP (bleomicin, etopozid, cisplatina) protokolu u 3–4 ciklusa, odnosno selekcioniranim pacijenticama s disgerminomom, radi smanjenja toksinosti mo`e se ordinirati kemoterapija po PE (cisplatina, etopozid) protokolu u 3 ciklusa.^{35,36}

U ranom stadiju disgerminoma mo`e se primijeniti i radioterapija.

Lije-enje tumora FIGO-stadija II-IV i recidiviraju}e bolesti

Makroskopski vidljiv tumor treba nastojati u cijelosti kirur{ki odstraniti, ali s obzirom na visoku kemosenzitivnost ovih tumora nije potrebno raditi ekstenzivne kirur{ke zahvate.

Kirur{ki zahvat slijedi ordinacija kemoterapije temeljene na platini.

Naj-e{e se ordinira BEP protokol – 3 ciklusa nakon kompletne resekcije tumora i 4–5 nakon nekompletne resekcije tumora (s izostavljanjem bleomicina radi izbjegavanja plućne toksinosti).³⁷

Treba primijeniti jo{ dva ciklusa kemoterapije nakon normalizacije vrijednosti serumskih tumorskih biljega.

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

Ako nakon zavr{etka inicijalne terapije i dalje na slikovnim pretragama postoji rezidualni tumor, s urednim vrijednostima tumorskih biljega, mogu}e su opcije pa`ljivo pra}enje pacijentica ili kirur{ka resekcija tumora.

Rezidualnu bolest s povi{enim tumorskim markerima nakon inicijalne kemoterapije treba lije-iti drugolinijским protokolom (paklitaksel, ifosfamid, cisplatina –TIP) ili uputiti u tercijarni centar radi lije-enja visokodoznom kemoterapijom.³⁹

U slu-aju recidiviraju}e bolesti »senzitivne na platinu« (relaps > 6 mjeseci nakon zavr{etka lije-enja inicijalnom kemoterapijom) preporu-uje se drugolinijška kemoterapija kombinacijom cisplatine i ifosfamida, s dodatkom paklitaksela ili bez njega.

Drugi aktivni kemoterapijski protokoli u lije-enju recidiviraju}e 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 docetaksel s karboplatinom.³²

Lije-enje stromalnih tumora spolnog tra-ka jajnika FIGO-stadija I

U stadiju IA granulozastani-nog tumora jajnika nakon kirur{kog zahvata nije potrebna adjuvantna terapija.⁴⁰

Uloga adjuvantne kemoterapije za stadij I granulozastani-nog tumora visokog (IC stadij, predoperativna ruptura tumora, tumor ve}i od 10 do 15 cm, visoki mitotski indeks) ili srednjeg rizika (prisutnost heterolognih 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 slu-aju Sertoli-Leydigova tumora stadija I, slabo diferenciranog ili s heterolognim elementima.

Lije-enje stromalnih tumora spolnog tra-ka jajnika FIGO-stadija II-IV i recidiviraju}e bolesti

Primarno je lije-enje maksimalna citoredukcija ovih tumora, koju treba poku{ati napraviti i kod recidiviraju}ih tumora.

Nakon kirur{kog zahvata, kao i kod recidiviraju}ih tumora, ordinira se kemoterapija temeljena na platini; naj-e{e po BEP protokolu ili kombinacijom paklitaksela i karboplatine.⁴³

Sistemske terapijske opcije za recidiviraju}e 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

Pra}enje pacijentica s tumorima zametnih stanica i stromalnim tumorima spolnog tra-ka jajnika

Tijekom lije-enja odgovor na terapiju prati se odre|ivanjem tumorskih markera i radiolo{kim 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 doivotno.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 tračaka jajnika kontroliraju se svaka 2–4 mjeseca prve dvije godine, a od 3. godine pa doivotno 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 tračaka jajnika.

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

Liječenje malignoga mijeoanoga 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: 10.1002/14651858.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: 10.1002/14651858.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, Isemlinger 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, Channess 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.

