



HRVATSKI LIJEČNIČKI ZBOR - CROATIAN MEDICAL ASSOCIATION

HRVATSKO DRUŠTVO ZA GINEKOLOGIJU I OPSTETRICIJU
CROATIAN SOCIETY OF GYNAECOLOGY AND OBSTETRICS

Adresa/Address: Petrova 13, 10 000 Zagreb, Croatia
Tel./Phone: +385 (0)1 46 04 646 * 46 04 616; Fax: +385 (0)1 46 33 512
www.hdgo.hr * info@hdgo.hr

HDGO

HRVATSKI LIJEČNIČKI ZBOR HRVATSKO DRUŠTVO
ZA GINEKOLOGIJU I OPSTETRICIJU

Predsjednik/President:
Prof. dr.sc. Dubravko Barišić

1. dopredsjednik / 1. Vice-President:
Prof. dr.sc. Herman Haller

2. dopredsjednik / 2. Vice-President:
Prof. dr.sc. Slavko Orešković

Tajnici/Secretaries: **dr.sc. Držislav Kalafatić. & dr. sc. Vesna Harni**
Rizničar/Treasurer: **Davorko Čukelj, dr.med.**

Kliničke upute za dijagnostiku, liječenje i praćenje bolesnica oboljelih od raka jajnika

S1 smjernice za dijagnostiku i liječenje

Hrvatsko onkološko društvo
Hrvatsko društvo za ginekologiju i opstetriciju
Hrvatsko ginekološko-onkološko društvo

S1 Karcinom ovarija
2013

Rak jajnika

Rak jajnika i jajovoda jest po učestalosti peta zloćudna bolest žena u Hrvatskoj. Histološki je rak jajnika najčešće epitelnog podrijetla, i to seroznog podtipa. Rjeđi su različiti neepitelni malignomi jajnika, a posebnu skupinu čine epitelni karcinomi niskog zloćudnog potencijala karakterizirani neinvazivnošću, klinički indolentnim tijekom i dobrom prognozom, te primarni rak potrbušnice i rak jajovoda.

Klinički su ovi zloćudni tumori u ranim stadijima razvoja uglavnom asimptomatski, zbog čega se najčešće dijagnosticiraju u kasnijim stadijima bolesti. Dijagnoza se potvrđuje patohistološkim nalazom, a iznimno, citološkim nalazom nakon provedene dijagnostičke obrade.

O liječenju odlučuje multidisciplinarni tim uzimajući u obzir dob, opće stanje i komorbiditete bolesnice kao i obilježja samog tumora uključujući stadij bolesti, histološki tip i gradus tumora. Principi liječenja primarnog raka potrbušnice i jajovoda temelje se na principima liječenja epitelnog raka jajnika koji obuhvaćaju primjenu kirurških zahvata, kemo-, imuno- i hormonske terapije, kao i suportivno-simptomatskih mjera tijekom cijelog liječenja.

Razlikuje se terapijski pristup rjeđim, neepitelnim histološkim tipovima tumora koji se češće dijagnosticiraju u ranim stadijima bolesti, imaju indolentniji tijek pa se kod ovih bolesnica češće primjenjuju pošteditni operativni zahvati s ciljem očuvanja plodnosti.

U tekstu koji slijedi predstavljene su kliničke upute s ciljem standardizacije postupaka i kriterija postavljanja dijagnoze, liječenja te praćenja bolesnica s rakom jajnika, jajovoda i potrbušnice u Republici Hrvatskoj.



Metodologija izrade smjernica

Hrvatsko onkološko društvo u suradnji s Hrvatskim društvom za ginekologiju i opstetriciju (stručna društva Hrvatskog liječničkog zbora) te Hrvatskim ginekološko-onkološkim društvom je izradilo smjernice za dijagnostiku, liječenje i praćenje bolesnica oboljelih od raka jajnika.

Smjernice su donesene temeljem izlaganja i prijedloga pojedinih stručnjaka, koji su ponajprije raspravljeni unutar uže radne skupine a potom usuglašeni elektronskim putem unutar veće grupe autora i konačno na Hrvatskom onkološkom urogenitalnom simpoziju koji je održan od 5.-6.travnja 2013. godine u Zagrebu.

Prema stupnjevanju smjernica koje je usvojilo Hrvatsko društvo za ginekologiju i opstetricije, ove smjernice spadaju u S1 skupinu stručnih smjernica.

U izradi S1 stručnih smjernica sudjelovali su eksperti iz tri stručna društva: Hrvatskog onkološkog društva, Hrvatskog društva za ginekologiju i opstetriciju i Hrvatskog ginekološko-onkološkog društva.

Sudionici

KBC Zagreb, Zagreb: prim. mr. sc. Višnja Matković, dr. med.; prof. dr. sc. Ante Ćorušić, dr. med., prof. dr. sc. Dubravko Barišić, dr. med.; Suzana Lide Škalec, dr. med.; Adem Hajredini, dr. med.; prim. mr. sc. Joško Zekan, dr. med.; prof. dr. sc. Ranka Štern Padovan, dr. med.; prof. dr. sc. Damir Babić, dr. med.)

KBC Rijeka, Rijeka: prof. dr. sc. Herman Haller, dr. med.; Ružica Karnjuš-Begonja, dr. med., doc. dr. sc. Alemka Brnčić-Fischer, dr. med.; dr. sc. Ozren Mamula, dr.med.



KBC Split, Split: prof. dr. sc. Eduard Vrdoljak, dr. med.; dr. sc. Tihana Boraska Jelavić, dr. med.; prof. dr. sc. Tomislav Strinić, dr. med.; prof. dr. sc. Snježana Tomić, dr. med.; Marija Ban, dr. med.; Dinka Šundov, dr. med.

KB Merkur, Zagreb: prof. dr. sc. Vlastimir Kukura, dr. med.

KBC Osijek, Osijek: Mate Matić, dr. med.; doc. dr. sc. Zlatko Topolovec, dr. med., prof. dr. sc. Milanka Mrčela, dr. med.

KBC Sestre Milosrdnice, Zagreb: doc. dr. sc. Ana Fröbe, dr. med.

Opća bolnica Varaždin, Varaždin: Željko Vojnović, dr. med.

Sve preporuke su razine 2A, osim ako nije eksplicitno drugačije navedeno uz pojedinu preporuku.

Izrada smjernica nije financijski potpomognuta.

Cilj smjernica je standardizacija, ujednačavanje i optimalizacija dijagnostike, liječenja i praćenja bolesnica oboljelih od raka vrata maternice koja će dovesti do poboljšanja kvalitete zdravstvene zaštite ovih bolesnica.



Uvod

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

Liječenje se može započeti i bez sastanka multidisciplinarnog tima isključivo u hitnim stanjima.

Incidencija

- Incidencija raka jajnika 2010. godine u Republici Hrvatskoj (RH) bila je 21.1, a jajovoda (druga nespecificirana ginekološka sijela) 0.6 na 100 000 žena.¹
- 2010. oboljelo je 487 žena od raka jajnika i jajovoda u RH.
- Rak jajnika i jajovoda je na 5. mjestu po učestalosti zloćudnih oboljenja u žena u RH (5%).¹

Dijagnoza

- Dijagnoza se postavlja na temelju patohistološke potvrde bolesti najčešće tijekom dijagnostičko-terapijskog operativnog zahvata.
- Iznimno se dijagnoza epitelnog raka jajnika može postaviti na temelju biopsije tumora pod kontrolom UZV-a širokom iglom (core biopsija), citološke dijagnoze karcinoma (citološka analiza ascitesa, aspiracija tumora tankom iglom) kada su u suglasju s tom dijagnozom i nalazi kliničke, radiološke i biokemijske (tumorski biljeg CA 125) obrade.



- Većina, oko 90%, primarnih zloćudnih tumora jajnika su epitelni karcinomi jajnika, čija se načela dijagnostike, liječenja i praćenja razlikuju od neepitelnih tumora koji čine preostalih 10% tumora jajnika.²
- Glavni podtipovi epitelnih tumora jajnika su: serozni, mucinozni, endometrioidni, karcinom svijetlih stanica, prijelaznih stanica, pločastih stanica, te miješani, nediferencirani i neklasificirani tip.²
- Maligni miješani Mullerov tumor (karcinosarkom) pripada rjeđim epitelnim tumorima jajnika.
- U neepitelne tumore jajnika ubrajamo tumore zametnih stanica i stromalne tumore spolnog tračka.
- "Borderline" tumori jajnika su tumori niskog zloćudnog potencijala, po citološkim karakteristikama odgovaraju malignomima, ali su bez jasne stromalne invazije te ih karakterizira klinički indolentni tijek i dobra prognoza.³
- Postoperativni patološki nalaz treba sadržavati informacije o:
 - histološkom tipu,
 - stupnju diferencijacije (gradusu) tumora,
 - veličini tumora i širenju na okolne strukture,
 - zahvaćenosti jednog ili oba jajnika i postojanju tumora na površini jajnika,
 - opisu tumorske kapsule (intaktna vs rupturirana),
 - postojanju i veličini presadnica na maternici (serozi, endometriju) i jajovodima,
 - broju, lokaciji i statusu pregledanih limfnih čvorova
 - postojanju, veličini i tumorskoj invazivnosti peritonealnih presadnica na peritoneumu zdjelice, parakolično i na peitoneumu hemidijafragme,
 - postojanju i veličini presadnica na omentumu.
- Patološki nalaz treba dopuniti citološkom analizom ascitesa ili peritonealnog ispirka.



Dijagnostički postupci

- Dijagnostički postupci za postavljanje dijagnoze i procjenu stupnja proširenosti bolesti (“staging”):
 - anamneza i fizikalni pregled,
 - ginekološki pregled,
 - transvaginalni ultrazvuk,
 - KKS i DKS,
 - biokemijske pretrage krvi,
 - tumorski biljezi: CA 125, u mladih bolesnica i beta humani korionski gonadotropin (β -hCG), alfafetoprotein (AFP), laktat dehidrogenaza (LDH),
 - CT trbuha i zdjelice,
 - RTG torakalnih organa.
- CT toraksa treba uraditi u slučaju suspektog nalaza RTG-a toraksa ili kod kliničke simptomatologije.
- MR zdjelice ili PET/CT dijagnostika se koristi kao nadopuna ultrazvučnoj evaluaciji zdjelične mase nejasne prirode (dobročudna vs zloćudna bolest), ali ne rutinski.⁴
- Može se raditi citološka punkcija povećanih perifernih limfnih čvorova, ascitesa i pleuralnog izljeva.
- Kirurška procjena stadija bolesti prati FIGO klasifikaciju za utvrđivanje stupnja proširenosti bolesti (tablica 1).
- Kirurška procjena stadija bolesti zahtijeva laparotomiju i pažljiv pregled cijele trbušne šupljine.
- Sastoji se od totalne abdominalne histerektomije (TAH) i bilateralne salpingo-ooforektomije (BSO), biopsije peritoneuma ošita, parakoličnih prostora, zdjeličnog peritoneuma, kompletne ili selekcionirane zdjelične i paraaortalne limfadenektomije, infrakolične omentektomije, ispirka peritonealne šupljine te apendektomije, koja je obvezna kod mucinoznih tumora.⁵
- S ciljem optimalne kirurške citoredukcije u obzir kod svih stadija bolesti dolaze i: radikalna disekcija zdjelice, resekcija crijeva, splenektomija, segmentektomija jetre, kolecistektomija, parcijalna gastrektomija i cistektomija, distalna pankreatektomija, peritonektomija, odnosno ekstirpacija peritoneuma i eventualno resekcija dijafragme, te drugi zahvati po procjeni operatera.⁶



- Kompletna disekcija retroperitonealnih limfnih čvorova u procjeni stadija uznapredovalog epitelnog raka jajnika (FIGO stadiji IIIB-C, IV) nije pokazala prednost u smislu poboljšanog preživljenja u odnosu na disekciju samo makroskopski povećanih limfnih čvorova te se ne treba rutinski izvoditi; eventualno se može učiniti u slučajevima kada je citoredukcijom postignuta optimalna citoredukcija odnosno rezidualni tumor „0“. ⁷
- Kirurška procjena stadija neepitelnih tumora jajnika ne zahtijeva rutinsku sistematsku limfadenektomiju, već samo disekciju povećanih limfnih čvorova. ^{8,9}
- Stromalni tumori spolnog tračka jajnika ne zahtijevaju rutinsku retroperitonealnu evaluaciju. ¹⁰
- Bolesnicama s granuloza staničnim tumorima jajnika treba tijekom kirurške procjene stadija bolesti napraviti i kiretažu endometrija radi isključenja istovremenog postojanja raka endometrija.
- U izabranih bolesnica mlađe životne dobi s epitelnim tumorom ograničenim na jedan jajnik, a koje žele zadržati fertilitet, može se napraviti i unilateralna salpingo-ooforektomija bez histerektomije, ali je i dalje nužan kompletni kirurški staging; nakon poroda se može napraviti TAH i kontralateralna ooforektomija. ^{11,12}
- Mladim pacijenticama s tumorima zametnih stanica jajnika i stromalnim tumorima spolnog tračka koje žele zadržati fertilitet, a tumor je ograničen na samo jedan jajnik, može se napraviti unilateralna ooforektomija, bez histerektomije i rutinskih biopsija kontralateralnog jajnika ukoliko je jajnik makroskopski uredan; ovakva poštena operacija može se napraviti čak i u uznapredovalim stadijima malignih tumora zametnih stanica.

Liječenje raka jajnika

- Odluka o liječenju se donosi na multidisciplinarnom timu uvažavajući dob bolesnice, opće stanje, komorbiditete te obilježja samog tumora uključujući stadij bolesti, histološki tip i gradus tumora.
- Principi liječenja primarnog raka potrbušnice i jajovoda temelje se na principima liječenja epitelnog raka jajnika.



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

Liječenje epitelnog raka jajnika

FIGO STADIJ I

- Primarno liječenje predstavlja sveobuhvatno kirurško određivanje proširenosti bolesti koji obuhvaća intraperitonealnu i retroperitonealnu procjenu stupnja diseminacije.
- Adjuvantna kemoterapija je indicirana u bolesnica sa srednjim i visokim rizikom povrata bolesti:¹³⁻¹⁷
 - bolest niskog rizika: stadij IA i IB, gradusa 1,
 - bolest srednjeg rizika: stadij IA i IB, gradusa 2,
 - bolest visokog rizika: stadij IC bez obzira na gradus, stadiji IA i IB gradusa 3, karcinom svijetlih stanica jajnika kao histološki tip.
- Bolesnice sa srednjim rizikom povrata bolesti mogu se postoperativno i samo pratiti ili se može primijeniti kemoterapija po PC protokolu koju čini kombinacija paklitaksela i soli platine (karboplatina ili cisplatina) u 3 do 6 ciklusa¹⁸; u starijih bolesnica ili bolesnica lošijeg općeg stanja može se primijeniti monokemoterapija cisplatinom ili karboplatinom.
- U visokorizičnih bolesnica indicirana je adjuvantna kemoterapija po PC protokolu u 6 ciklusa; u starijih bolesnica ili bolesnica lošijeg općeg stanja može se primijeniti monokemoterapija cisplatinom ili karboplatinom.

FIGO STADIJI II - IV

- Primarno liječenje je maksimalna citoredukcija tumora i potpuna kirurška procjena stupnja proširenosti bolesti koju slijedi ordinacija kemoterapije temeljene na platini.
- Optimalni citoredukcijski zahvat predmnijeva potpuno makroskopsko odstranjenje tumora, tj. rezidualnu bolest „0“ cm.^{6,19}
- U bolesnica s uznapredovalim stadijem III (IIIB, IIIC) i stadijem IV bolesti, u kojih nije moguća optimalna citoredukcija, može se primijeniti neoadjuvantna kemoterapija i po mogućnosti intervalna citoredukcija.²⁰
- Kemoterapijski protokoli sa trojtjednom aplikacijom kombinacije karboplatine ili cisplatine s paklitakselom su terapijska osnovica liječenja ovih bolesnica već duži niz



godina.^{21,22} Potencijalno unaprijeđenje liječenja i kao mogući novi standard predstavlja primjena tzv. "dose dense" protokola u kojem se paklitaksel primjenjuje u tjednim, a karboplatin u trotjednim intervalima.²³

- za bolesnice sa stadijem IIIB i IIIC te suboptimalnom citoredukcijom i stadijem IV, moguće unaprijeđenje liječenja predstavlja dodatak bevacizumaba standardnoj kemoterapiji na bazi spojeva platine i paklitaksela.^{24,25}
- Primjenjuje se 6 ciklusa kemoterapije, sa mogućom primjenom dodatnih ciklusa u cilju individualizacije terapije u bolesnica koje nisu imale kompletan odgovor nakon primijenjenih 6 ciklusa liječenja.
- Intraperitonealna ordinacija kemoterapije u kombinaciji s intravenskom, nakon kompletne makroskopske resekcije tumora rezultira boljim preživljenjem u odnosu na samu intravensku ordinaciju kemoterapije, uz cijenu povećane toksičnosti.^{26,27}

Recidivirajuća bolest

- Prema vremenu pojave recidiva u odnosu na vrijeme koje je prošlo od primjene zadnjeg ciklusa kemoterapije temeljene na platini u adjuvantnoj primjeni, recidivirajuća bolest se definira kao "na platinu refraktorna" (progresija bolesti tijekom kemoterapije platinom), "na platinu rezistentna" (progresija bolesti unutar 6 mjeseci od završetka adjuvantne kemoterapije) i "na platinu senzitivna bolest" (recidiv bolesti nastao više od 6 mjeseci nakon kraja liječenja).
- Najčešći izbor liječenja recidivirajuće bolesti jest primjena systemske kemoterapije, izbor koje ovisi o vremenu proteklom od završetka liječenja do pojave recidiva.
- U bolesnica koje imaju dugi slobodni interval (>18 mjeseci, i sa slikovnim metodama dokazano jedno ili dva sijela relapsa) nakon provedene adjuvantne kemoterapije, može se napraviti i kirurška resekcija.²⁸
- U liječenju bolesnica s recidivom senzitivnim na platinu, kombinacijska kemoterapija paklitaksela i soli platine rezultira boljim preživljenjem do progresije bolesti i ukupnim preživljenjem od monoterapije platinom.²⁹
- Alternativni kombinacijski protokol u liječenju na platinu senzitivnih recidiva, u cilju smanjenja neurotoksičnosti kao specifične nuspojave kombinacije platine s paklitakselom, je kombinacija karboplatina s gemcitabinom.³⁰



- Liječenje na platinu rezistentne i refraktorne bolesti se obično sastoji od sekvencijske primjene aktivnih citostatika u monoterapiji sa razinom odgovora od 12-27%: topotekana, oralnog etopozida, tjedne aplikacije paklitaksela, docetaksela, doksorubicina, ifosfamida, gemcitabina, 5-fluorouracila, kapecitabina, heksametilmelamina, vinorelbina.³¹
- Ne-citostatsku medikamentoznu opciju liječenja predstavlja i primjena hormonske terapije tamoksifenom (razina odgovora oko 10%).³²
- U slučaju intestinalne opstrukcije uzrokovane recidivom, a ovisno o općem stanju bolesnice i odgovoru na kemoterapijsko liječenje, treba razmisliti i o palijativnom kirurškom zahvatu.

Praćenje pacijentica nakon završenog liječenja

- Radi procjene odgovora na terapiju u bolesnica koje se liječe kemoterapijom, a u kojih postoji postoperativno morfološki i biokemijski potvrđena ostatna bolest, odnosno tijekom liječenja inoperabilne, metastatske i recidivirajuće bolesti, potrebno je svaka 2 mjeseca ponoviti dijagnostičku obradu radi procjene odgovora na terapiju.
- Bolesnice koje nakon primarnog liječenja ne odgovore na kemoterapiju ili im bolest progredira se nastavljaju liječiti drugolinijskim protokolima.
- Liječenje inoperabilne, recidivirajuće ili metastatske bolesti traje do postizanja maksimalnog odgovora, progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti.
- Nakon završenog primarnog liječenja bolesnice se kontroliraju svaka 2 mjeseca tijekom prve dvije godine, svaka 4 mjeseca kroz treću godinu te svakih 6 mjeseci četvrtu i petu godinu, a nakon toga jedanput godišnje.
- Kontrolni pregledi se sastoje od uzimanja anamneze, općeg fizikalnog i ginekološkog pregleda (uz ultrazvuk zdjelice), te drugih pretraga prema kliničkoj indikaciji.
- Određivanje tumorskog biljega CA 125 tijekom praćenja bolesnica s epitelnim rakom jajnika se nije pokazalo korisnim s aspekta unaprijeđenja rezultata liječenja.³⁴



- U slučaju sumnje na progresiju bolesti može se odrediti serumska vrijednost tumorskog biljega CA 125.
- U slučaju povišenih vrijednosti tumorskog biljega ili pojave kliničkih znakova i simptoma bolesti, savjetuje se učiniti CT ili MR trbuha i zdjelice.
- PET/CT dijagnostika se radi samo u slučaju nejasnih nalaza ranije navedenih pretraga ili za točnije utvrđivanje stupnja proširenosti povrata bolesti (posebno u limfnim čvorovima, potrbušnici i jetri) kako bi se izabrale bolesnice s potencijalno resektabilnom bolešću.
- Odluka o započinjanju kemoterapijskog liječenja samo na temelju porasta CA 125 mora biti individualizirana; pokazano je da započinjanje liječenja samo temeljem porasta vrijednosti serumskog CA 125, a bez kliničke simptomatologije, ne produljuje preživljenje i smanjuje kvalitetu života.³³
- Ponekad porast CA 125 signalizira postojanje solitarnog recidiva koji se može liječiti i kirurškom resekcijom.

Liječenje bolesnica s epitelnim rakom jajnika niskog malignog potencijala ("borderline" tumori)

- Primarno liječenje je operativni zahvat s maksimalno mogućim odstranjenjem tumora te potpunim kirurškim „stagingom“.
- Moguća je primjena poštednog kirurškog zahvata radi očuvanja fertiliteta kod mlađih žena.
- U slučaju patohistološke potvrde neinvazivnih implantata savjetuje se samo redovito praćenje bolesnica, a u slučaju invazivnih implantata ili praćenje ili primjena liječenja kao kod epitelnog raka jajnika.
- Kod pojave recidiva treba napraviti kiruršku evaluaciju i citoredukciju tumora, odnosno kompletni kirurški „staging“ ukoliko nije napravljen pri prvom operativnom zahvatu, te se nakon njega pacijentice ili prate, odnosno u slučaju pojave invazivnih implantata, liječe kao epitelni karcinomi jajnika.³²



Liječenje neepitelnih zloćudnih tumora jajnika

Liječenje tumora zametnih stanica jajnika

- U tumore zametnih stanica ubrajamo disgerminom, teratom, endodermalni sinus tumor, embrionalni karcinom i koriokarcinom.
- Rizični čimbenici su veličina i stupanj diferencijacije tumora.

LIJEČENJE RANOG STADIJA (FIGO STADIJ I)

- Primarno liječenje je kirurški zahvat – odstranjenje tumora i procjena stupnja proširenosti tumora.
- Adjuvantna kemoterapija se daje u svim slučajevima osim kod čistog disgerminoma stadija IA i nezrelog teratoma stadija IA, gradusa 1.³⁴
- Najčešće se daje kemoterapija po BEP (bleomicin, etopozid, cisplatin) protokolu u 3-4 ciklusa, odnosno selekcioniranim pacijenticama s disgerminomom, u cilju smanjenja toksičnosti se može ordinirati kemoterapija po PE (cisplatin, etopozid) protokolu u 3 ciklusa.³⁵⁻³⁶
- U ranom stadiju disgerminoma može se primijeniti i radioterapija.

LIJEČENJE TUMORA FIGO STADIJA II-IV I RECIDIVIRAJUĆE BOLESTI

- Makroskopski vidljiv tumor treba nastojati u cijelosti kirurški odstraniti, ali obzirom na visoku kemosenzitivnost ovih tumora nije potrebno raditi ekstenzivne kirurške zahvate.
- Operacijski zahvat slijedi ordinacija kemoterapije temeljene na platini.
- Najčešće se ordinira BEP protokol- 3 ciklusa nakon kompletne resekcije tumora i 4-5 nakon nekompletne resekcije tumora (s izostavljanjem bleomicina radi izbjegavanja plućne toksičnosti).³⁷
- Treba primijeniti još dva ciklusa kemoterapije nakon normalizacije vrijednosti serumskih tumorskih biljega.
- Pacijentice s nepotpuno odstranjenim tumorima zametnih stanica koji su inicijalno posjedovali teratomske elemente, mogu imati kliničku korist od "second-look" laparotomije.³⁸
- Ukoliko nakon završetka inicijalne terapije i dalje na slikovnim pretragama postoji rezidualni tumor, sa urednim vrijednostima tumorskih biljega, moguće opcije su pažljivo praćenje pacijentica ili kirurška resekcija tumora.



- Rezidualnu bolest sa povišenim tumorskim markerima nakon inicijalne kemoterapije treba liječiti drugolinijskim protokolom (paklitaksel, ifosfamid, cisplatina –TIP) ili uputiti u tercijarni centar radi liječenja visokodoznom kemoterapijom.³⁹
- U slučaju "na platinu senzitivne" recidivirajuće bolesti (relaps > 6 mjeseci nakon završetka liječenja inicijalnom kemoterapijom) preporuča se drugolinijska kemoterapija kombinacijom cisplatine i ifosfamida, sa ili bez dodatka paklitaksela.
- Drugi aktivni kemoterapijski protokoli u liječenju recidivirajuće bolesti su: VIP (etopozid, ifosfamid, cisplatina), VeIP (vinblastin, ifosfamid, cisplatina), VAC (vinkristin, daktinomycin, ciklofosfamid), PE (cisplatina, etopozid), kombinacija paklitaksela sa gemcitabinom, paklitaksela sa ifosfamidom, paklitaksela ili docetaksel s karboplatinom.³²

Liječenje stromalnih tumora spolnog tračka jajnika FIGO stadija I

- U stadiju IA granulosa staničnog tumora jajnika nakon kirurškog zahvata nije potrebna adjuvantna terapija.⁴⁰
- Uloga adjuvantne kemoterapije za stadij I granulosa staničnog tumora visokog (IC stadij, predoperativna ruptura tumora, tumor veći od 10-15 cm, visoki mitotski indeks) ili srednjeg rizika (prisutnost heterolognih elemenata) nije u potpunosti dokazana.⁴¹
- Ukoliko se primijeni adjuvantna kemoterapija izbor su protokoli temeljeni na platini, BEP ili PE protokol; alternativni protokoli su CAP (ciklofosfamid, doksorubicin, cisplatina), TC (paklitaksel, karboplatina), monoterapija platinom.⁴²
- O primjeni adjuvantne kemoterapije treba razmisliti u slučaju Sertoli- Leydigovog tumora stadija I, slabo diferenciranog ili s heterolognim elementima.

LJEČENJE STROMALNIH TUMORA SPOLNOG TRAČKA JAJNIKA FIGO STADIJA II-IV I RECIDIVIRAJUĆE BOLESTI

- Primarno liječenje je maksimalna citoredukcija ovih tumora, koju treba pokušati napraviti i kod recidivirajućih tumora.
- Nakon operativnog zahvata, kao i kod recidivirajućih tumora, ordinira se kemoterapija temeljena na platini; najčešće po BEP protokolu ili kombinacijom paklitaksela i karboplatine⁴³



- Sistemske terapijske opcije za recidivirajuće tumore su: 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 karboplatina.⁴⁴

PRAĆENJE PACIJENTICA SA TUMORIMA ZAMETNIH STANICA I STROMALNIM TUMORIMA SPOLNOG TRAČKA JAJNIKA

- Tijekom liječenja odgovor na terapiju se prati određivanjem tumorskih markera i radiološkim pretragama radi procjene morfološkog odgovora- CT-om trbuha, zdjelice i toraksa (ukoliko postoje plućne presadnice) te ultrazvukom zdjelice.
- Pacijentice s tumorima zametnih stanica se nakon završenog primarnog liječenja prate svaka 2-4 mjeseca prve dvije godine, potom jedanput godišnje od 3. godine pa doživotno.⁴⁵
- Kontrolni pregledi se sastoje od fizikalnog pregleda, uključujući ginekološki pregled, a tumorski biljezi (AFP, bHCG, LDH) se određuju na kontrolama u prve dvije godine.
- Ukoliko su biljezi kod tumora zametnih stanica inicijalno bili uredni tada se u prve dvije godine pacijentice prate i radiološkim pretragama (RTG torakalnih organa, CT ili MR).
- Pacijentice sa stromalnim tumorima spolnog tračka jajnika se kontroliraju svaka 2-4 mjeseca prve dvije godine, a od 3. godine pa doživotno svakih 6 mjeseci.⁴⁷
- Kontrole se sastoje od fizikalnog, ginekološkog pregleda i prema kliničkoj indikaciji određivanja tumorskih biljega (inhibin).
- Praćenje radiološkim pretragama, bez kliničke indikacije, nije dokazano svrhovito kod stromalnih tumora spolnog tračka jajnika.
- U pacijentica podvrgnutih poštenom operativnom zahvatu s ciljem očuvanja fertiliteta radi se ultrazvuk zdjelice svakih 6 mjeseci.

Liječenje malignog miješanog Mullerovog tumora jajnika (karcinosarkoma)

- Prvi izbor liječenja je operativni 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}



TABLICA 1. TNM I FIGO KLASIFIKACIJA RAKA JAJNIKA

TNM	FIGO	
TX		Prisutnost primarnog tumora se ne može procijeniti
T0		Nema dokaza postojanja primarnog tumora
T1	I	Tumor ograničen na jajnike
T1a	IA	Tumor ograničen na jedan jajnik; bez zloćudnih stanica u ascitesu; bez tumora na vanjskoj površini jajnika; intaktna kapsula jajnika
T1b	IB	Tumor na oba jajnika; bez zloćudnih stanica u ascitesu; intaktna kapsula jajnika
T1c	IC	Tumor jajnika stadija IA ili IB ali sa tumorom na površini jednog ili oba jajnika ili puknute kapsule jajnika, ili zloćudnim stanicama u ascitesu ili pozitivnim peritonealnim ispirkom
T2	II	Tumor zahvaća jedan ili oba jajnika sa širenjem na tkivo zdjelice
T2a	IIA	Širenje na i/ili presadnice u maternicu i/ili jajovode
T2b	IIB	Širenje tumora na drugo zdjelično tkivo
T2c	IIC	Tumor stadija IIA ili IIB, ali sa tumorom na površini jednog ili oba jajnika i/ili puknutom kapsulom i/ili zloćudnim stanicama u ascitesu i/ili pozitivnim peritonealnim ispirkom
T3	III	Tumor ograničen na jedan ili oba jajnika sa histološki potvrđenim peritonealnim implantatima izvan zdjelice i/ili pozitivnim regionalnim limfnim čvorovima. Površinske jetrene presadnice su stadij III. Tumor ograničen na zdjelicu, ali sa histološki potvrđenim širenjem na tanko crijevo ili omentum.
T3a	IIIA	Mikroskopske peritonealne presadnice izvan zdjelice
T3b	IIIB	Peritonealni implantati izvan zdjelice veličine do 2 cm u najvećem promjeru
T3c	IIIC	Peritonealne presadnice izvan zdjelice promjera većeg od 2 cm i/ili zahvaćeni regionalni limfni čvorovi
T4	IV	Prisustvo udaljenih presadnica (isključujući peritonealne presadnice). Ukoliko postoji pleuralni izljev, mora postojati citološka potvrda zloćudnih stanica da bi se pridijelio stadij IV
Regionalni limfni čvorovi (N)		
NX		Status limfnih čvorova se ne može procijeniti
N0		Regionalni limfni čvorovi nisu zahvaćeni



N1 III C Zahvaćeni regionalni limfni čvorovi

Udaljene presadnice (M)

M0 Nema udaljenih presadnica

M1 IV Prisutne udaljene presadnice (isključuju se peritonealne presadnice)



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. IARC, Lyon, 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. *Annals of Oncology* 2010;21(Suppl 5):23-30.
5. Haller H, Mamula O, Krasevic M, Rupčić S, 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. *Annals of Oncology* 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. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ovarian.pdf
32. Markman M, Iseminger KA, Hatch KD, i sur. Tamoxifen in platinum-refractory ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Ancillary Report. *Gynecol Oncol* 1996;62(1):4-6.



33. Rustin GJ, van der Burg ME, Griffin CL, i sur. Early versus delayed treatment of relapsed ovarian cancer (MRC OVO5/EORTC 55955): a randomised trial. *Lancet* 2010;376(9747):1155-63.
34. Mangili G, Scarfone G, Gadducci A, i sur. Is adjuvant chemotherapy indicated in stage I pure immature ovarian teratoma (IT)? A multicentre Italian trial in ovarian cancer (MITO-9). *Gynecol Oncol* 2010;119(1):48-52.
35. Gershenson DM, Morris M, Cangir A, i sur. Treatment of malignant germ cell tumors of the ovary with bleomycin, etoposide, and cisplatin. *J Clin Oncol* 1990;8(4):715-20.
36. Williams SD, Kauderer J, Burnett AF i sur. Adjuvant therapy of completely resected dysgerminoma with carboplatin and etoposide: a trial of the Gynecologic Oncology Group. *Gynecol Oncol* 2004;95(3):469-9 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.
37. 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.
38. Einhorn LH, Williams SD, Chamness A, Brames MJ, Perkins SM, Abnour R. High-dose chemotherapy and stem–cell rescue for metastatic germ-cell tumors. *N Engl J Med* 2007;26:340-8.
39. Colombo N, Parma G, Zanagnolo V, i sur. Management of ovarian stromal cell tumors. *J Clin Oncol* 2007;25:2944-51.
40. Schumer ST, Cannistra SA. Granulosa cell tumor of the ovary. *J Clin Oncol* 2003;21(6):1180-9.
41. 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.
42. 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.
43. 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.



44. 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.
45. 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.

