

Priporočila za obravnavo bolnic z rakom jajčnikov, jajcevodov in s primarnim peritonealnim seroznim rakom v Sloveniji

Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of patients with ovarian cancer, fallopian tube cancer and primary peritoneal cancer

Kovačević Nina^{1,4}, Šegedin Barbara^{1,4}, Merlo Sebastjan^{1,4}, Bebar Sonja¹, Blatnik Ana¹, Cokan Andrej², Cvjetičanin Branko³, Fokter Dovnik Nina², Gazič Barbara¹, Grčar Kuzmanov Biljana¹, Gregorič Brigita¹, Horvat Matej², Janša Vid³, Knez Jure², Kobal Borut³, Kobav Manja¹, Krajc Mateja¹, Krajec Maja¹, Lasič Mateja³, Novaković Srdjan¹, Pakiž Maja², Ravnik Maja², Smrkolj Špela³, Strojnik Ksenija¹, Škof Erik¹, Takač Iztok², Vivod Gregor¹, Zadnik Vesna¹, Zobec Logar Barbara Helena¹

¹Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

²Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

³Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

⁴Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

Korespondenca: doc. dr. Nina Kovačević, dr. med.

E-mail: nkovacevic@onko-i.si

Poslano / Received: 1.10.2022

Sprejeto / Accepted: 11.10.2022

doi:10.25670/oi2022-015on

UVOD

Rak jajčnikov je najpogostejši vzrok smrti pri ženskah, ki zbolijo za ginekološkimi raki. Za večino obolenih z napredovalim rakom je bolezen usodna. Razlog za to je slaba prepoznavnost bolezni v zgodnjih stadijih, ko je zdravljenje učinkovito.

V Sloveniji na žalost še vedno nimamo programa za zgodnje odkrivanje raka jajčnikov in bolezen je pri večini bolnic (pribl. ¾ vseh obolenih) odkrita v napredovanih stadijih, ko je prognoza slaba.

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

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

N = prizadetost regionalnih bezgavk, M = prisotnost ali odsotnost oddaljenih metastaz). Obe klasifikaciji sta mednarodno dogovorje-

ni in omogočata med- sebojno primerjavo rezultatov zdravljenja.

V naslednjih poglavjih obravnavamo diagnostiko in zdravljenje raka jajčnikov pri na novo odkriti bolezni, ponovitvi bolezni in tudi sledenje bolnic po zaključenem zdravljenju.

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

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

1. EPIDEMIOLOGIJA RAKA JAJČNIKOV, JAJCEVODOV IN PRIMARNEGA PERITONEALNEGA SEROZNEGA RAKA V SLOVENIJI

Ocenjujemo, da v svetu letno za rakom jajčnikov zbolijo več kot 310.000 žensk, dve tretjini med njimi v visoko razvitih državah. Najvišje so incidence v vzhodni Evropi in Rusiji, sledijo preostala Evropa, Severna Amerika in Oceanija. Ocenjena povprečna starostno standardizirana incidenčna stopnja za leto 2020 je bila v Evropi 11,5 zbolelega na 100.000 prebivalk. Slovenija je z vrednostjo 12,2/100.000 malce nad evropskim povprečjem, najvišja je bila incidenca v Latviji (20,4/100.000). V razvitem svetu v zadnjih letih opazamo zmanjševanje števila zbolelih za rakom jajčnikov. Umrljivost za rakom jajčnikov je visoka predvsem v nerazvitem svetu. Letno zaradi raka jajčnikov umre več kot 200.000 žensk. V Evropi imajo najvišje starostno standardizirane umrljivostne stopnje na Poljskem in v Latviji, tudi Slovenija je s 7,5 umrlega na 100.000 prebivalk malce nad evropskim povprečjem (6,8/100.000).

V obdobju 2014–2018 je v Sloveniji povprečno letno za rakom jajčnikov zbolelo 150 žensk (14,4/100.000), umrlo pa 145 (13,9/100.000). Dodatno smo imeli v Sloveniji letno še 59 novih bolnic z mejno malignimi tumorji jajčnikov in 60 bolnic z rakom jajcevodov. V zadnjih letih opazamo spremembe v razvrščanju tumorjev – več rakov, ki so bili v preteklosti uvrščeni med rake jajčnikov, se v novejšem času opredeljuje kot rak jajcevodov. Domače in mednarodne rutinske statistike med raka jajčnikov ne prištevajo rakov jajcevodov. Med vsemi ženskimi raki skupaj zavzemajo v Sloveniji invazivni raki jajčnikov z 2,1 % deseto mesto po pogostosti, če jim prištejemo še rake jajcevodov, pa preidejo že na osmo mesto po pogostosti z 2,5 % vseh. V zadnjih letih opazamo tudi pri nas rahel upad incidence raka jajčnikov – starostno standardizirana incidenčna stopnja pada za približno 1 % letno, groba pa nekoliko manj. Nasprotno pa je incidenca mejno malignih rakov jajčnikov, od leta 2014 pa tudi rakov jajcevodov, v porastu. Umrljivostne stopnje raka jajčnikov se v zadnjih letih praktično ne spreminjajo. V dosedanjih analizah geografskih razlik v pojavljanju raka jajčnikov v Sloveniji ugotavljamo, da pri nas ni območij, kjer bi imele prebivalke večje tveganje bolezni.

ZNAČILNOSTI BOLNIC IN BOLEZNI

Za rakom jajčnikov in jajcevodov zbolevalo ženske v vseh starostnih obdobjih, bolezen pa je pogostejša po 50. letu. Več kot polovico bolnic odkrijemo v starosti 50–75 let, v zadnjih 15 letih se opazno zvišuje delež bolnic, ki so ob diagnozi starejše od 75 let.

Bolnice z mejno malignimi tumorji zbolevalo le izjemoma po 75. letu, deleža zbolelih pred 50. letom in po njem pa sta podobna in se s časom značilno ne spreminjata.

Približno tri četrtine bolnic ima bolezen odkrito v razsejanem stadiju.

Najpogostejše rak jajčnikov nastane iz epiteljskih celic, redki so tumorji kličnih celic ali tumorji, ki nastanejo iz opornega tkiva. Zadnji dve skupini se pogosteje pojavljata pri mladih. Manj kot 5 % bolnic bolezni nima mikroskopsko potrjene. Med potrjenimi je največ adenokarcinomov (89 %), druge histološke vrste so se pojavile pri manj kot 2 % bolnic.

PREŽIVETJE

Preživetje bolnic z rakom jajčnikov se s časom ne izboljšuje; še vedno v petih letih po diagnozi umre več kot polovica bolnic. Petletno čisto preživetje bolnic, zbolelih v letih 2012–2016, je bilo 40-odstotno. Visoka umrljivost je v prvi vrsti posledica velikega deleža napredovalih primerov, saj so imele bolnice, zbolele med letoma 2012 in 2016, v razsejanem stadiju le 35-odstotno petletno relativno preživetje, če so imele ob diagnozi regionalno razširjeno bolezen, 63-odstotno, če je bil tumor omejen le na jajčnik, pa 80-odstotno. Napovedni dejavnik je tudi starost, saj je petletno čisto preživetje pri starih 75 in več let 15-odstotno, pri mlajših pa nad 50 %. Stalen pozitiven časovni trend izboljšanja preživetja se kaže le v starostni skupini 50–75 let.

Rezultati svetovne raziskave CONCORD-3 za zbolele v 15-letnem obdobju 2000–2014 v 71 državah in na ozemljih kažejo, da se je čisto petletno preživetje slovenskih bolnic z rakom jajčnikov v zadnjem petletnem obdobju nekoliko izboljšalo v primerjavi s predhodnim obdobjem, vendar izboljšanje ni statistično značilno. Z bolnicami, ki so zbolele v zadnjem obdobju (2010–2014), se je Slovenija med 26 vključenimi evropskimi državami uvrstila na 18. mesto.

NEVARNOSTNI DEJAVNIKI

Dobro znana nevarnostna dejavnika raka jajčnikov sta ničrodnost in neplodnost. Poleg hormonskih dejavnikov (povečana raven serumskega gonadotropina pospešuje maligno transformacijo) je za povečano tveganje rakov jajčnikov odgovorna tudi izpostavljenost nekaterim dražilom (npr. smukey in azbest). Nasprotno pa imajo manjše tveganje raka jajčnikov ženske, ki imajo zaradi nižane ravni hipofiznih gonadotropinov zavrto ovulacijo (nosečnost, oralni kontraceptivi). Dokazano je, da imajo manjše tveganje ženske po histerektomiji in salpingektomiji.

Z mehanizmom zavrte ovulacije pa ni možno razložiti vseh ugotovljenih dejavnikov tveganja. V novejših raziskavah se posebna pozornost namenja vlogi drugih hormonov ter imunskih dejavnikov. Dosedanja spoznanja o vlogi estrogenov, androgenov, folikel stimulirajočega hormona (FSH), spolne hormone vezočega globulina (SHBG) in inzulinu podobnega rastnega faktorja (IGF) so si nasprotujoča. Za kakršnekoli klinično uporabne zaključke na tem področju bodo potrebne nadaljnje raziskave.

Družinska obremenjenost je eden od najpomembnejših nevarnostnih dejavnikov raka jajčnikov. Pripisujemo ji približno 10 % vseh primerov. Tveganje se poveča za trikrat, če sta za rakom jajčnikov zboleli vsaj dve sorodnici v prvem kolenu. Ženske, ki so nosilke mutacije genov BRCA 1/2 in tiste z Lynchvim sindromom, imajo 30–70-odstotno tveganje, da bodo zbolele za rakom jajčnikov.

Posebnih priporočil za preprečevanje zbolevanja, razen vzdrževanja normalne telesne teže in hrane z veliko sadja in zelenjave, nimamo. Presejalnih preiskav za odkrivanje bolezni, ko še ne povzroča težav, za zdaj ne priporočajo, seveda pa mora vsaka ženska, ki ima kakršnekoli težave, čim prej na ginekološki pregled.

Za ženske z anamnezo družinskega raka dojke ali jajčnikov (sorodnica v prvem kolenu z rakom dojk pred 40. letom, sorodnik moškega spola v prvem kolenu z rakom dojk, sorodnica v prvem kolenu z obojestranskim rakom dojk, dve sorodnici v prvem in drugem kolenu z rakom dojk pred 60. letom ali z rakom jajčnikov, ne glede na starost, tri sorodnice v prvem ali drugem kolenu z rakom dojk in/ali jajčnikov) sta indicirana obravnava v Ambulanti za onkološko genetsko svetovanje na Onkološkem inštitutu (OI) v Ljubljani in genetsko testiranje.

2. HISTOPATOLOGIJA RAKA JAJČNIKOV, JAJCEVODOV IN PRIMARNEGA PERITONEALNEGA SEROZNEGA RAKA V SLOVENIJI

Pred začetkom zdravljenja je treba diagnozo tumorja jajčnikov potrditi s histološko preiskavo. Opredeliti je treba histološki tip tumorja in glede na tip tudi njegove druge značilnosti ter določiti stadij bolezni. Standardiziran histološki izvid je ključen za določitev stadija bolezni, optimalno zdravljenje in napoved poteka bolezni. Omogoča tudi sistematično zbiranje podatkov za primerjavo epidemioloških in histopatoloških parametrov različnih populacij in raziskave, ki bodo morda prispevale k novim spoznanjem in uspešnejšemu zdravljenju.

Tumorje jajčnikov glede na njihov izvor delimo v devet skupin:

- Epitelijski tumorji.
- Mezenhimski tumorji.
- Mešani mezenhimski in epitelijski tumorji.
- Stromalni „Sex-cord“ tumorji.
- Germinalni tumorji.
- Mešani tumorji.
- Mezotelijski tumorji.
- Tumorjem podobne lezije.
- Sekundarni tumorji.

Epitelijski tumorji predstavljajo 75 % vseh tumorjev in kar 90–95 % malignih tumorjev jajčnikov, zato so tudi smernice za histopatološko obravnavo tumorjev jajčnikov v prvi vrsti namenjene epitelijskim tumorjem ter veljajo tudi za epitelijske tumorje jajcevodov in primarne peritonealne rake.

Epitelijski tumorji jajčnikov so heterogena skupina tumorjev, ki jih glede na tip celic delimo na serozne, mucinozne, endometrioidne, svetlocelične, prehodnocelične in ploščatocelične, glede na maligni potencial pa na benigne, mejno maligne in maligne.

Maligne epitelijske tumorje jajčnikov lahko na podlagi histopatoloških in molekularnih lastnosti razdelimo v pet glavnih tipov, ki predstavljajo skupaj več kot 95 % ovarijskih karcinomov:

- Serozni karcinom visoke stopnje malignosti (70 %).
- Endometrioidni karcinom (10 %).
- Svetlocelični karcinom (10 %).
- Mucinozni karcinom (3 %).
- Serozni karcinom nizke stopnje malignosti (do 5 %).

Pet tipov raka jajčnikov predstavlja pet različnih bolezni z različnimi epidemiološkimi lastnostmi, dejavniki tveganja, prekursorjskimi lezijami, načini zasevanja, molekularnimi lastnostmi, odgovori na kemoterapijo in različno napovedjo poteka bolezni (Tabela 1).

Kljub klasifikaciji glede na tip celic pa v jajčniku ni nobene izvorne benigne epitelijske celice, iz katere bi epitelijski tumorji lahko nastali. Zato je veljalo, da ti izvirajo izključno iz krovnege epitelijskega jajčnika (mezotela) in epitelijskih inkluzijskih cist, ki prek milerijske neometaplazije pridobijo morfološke lastnosti tubarnega ali endocervikalnega epitelijskega oz. endometrijskega. Danes vemo, da serozni karcinom visoke stopnje malignosti vznikne iz prekursorjske epitelijske lezije jajcevodov, endometrioidni in svetlocelični karcinom jajčnika pa iz endometrioze jajčnikov. Poleg histološkega tipa karcinomom jajčnikov določamo tudi stopnjo diferenciacije tumorja (gradus). Večinoma uporabljamo trotirni sistem gradiranja, za serozne karcinome pa dvotirni sistem. Svetlocelični karcinom je po definiciji karcinom visoke stopnje malignosti. Dosedanje raziskave niso potrdile neodvisnega napovednega pomena gradusa za preživetje bolnic znotraj posamezne skupine karcinomov. Določanje gradusa pa je pomembno za razlikovanje med seroznim karcinomom nizke in visoke stopnje malignosti.

Tabela 1: Rak jajčnikov: klinične in molekularne lastnosti petih najpogostejših tipov.

	HGSC	LGSC	MC	EC	CCC
Dejavniki tveganja	BRCA 1/2	?	?	HNPCC	?
Prekursorjska lezija	STIC	serozni mejno maligni tumor	cistadenom/ mejno maligni tumor endometrijoza	endometrijoza	
Molekularna abnorm.	BRCA, p53	BRAF, KRAS	KRAS, HER2	PTEN ARID1A	HNF ARID1A
Kemosenzitivnost	visoka	srednja	nizka visoka	nizka	
Napoved	slaba	srednja	dobra	dobra	srednja

HGSC = serozni karcinom visoke stopnje malignosti, LGSC = serozni karcinom nizke stopnje malignosti, MC = mucinozni karcinom, EC = endometrioidni karcinom, CCC = svetlocelični karcinom, HNPCC = hereditarni nepolipozni kolorektalni karcinom, STIC = serozni tubarni intraepitelijski karcinom.

Čeprav serozni karcinom visoke stopnje malignosti predstavlja več kot dve tretjini karcinomov jajčnikov, pa to nikakor ne pomeni, da lahko karcinome delimo zgolj na dva tipa, torej serozni karcinom visoke stopnje malignosti in druge. Gre za klinično, morfološko in genetsko povsem različne bolezni. Klasifikacija karcinomov jajčnikov v zgolj dve skupini onemogoča razumevanje biologije tumorjev in preprečuje možnost izboljšanja zdravljenja bolnic z manj pogostimi tipi raka jajčnikov.

Za oceno razširjenosti bolezni določamo patološki in stadij FIGO. Patolog navadno določi patološki stadij po kirurški odstranitvi primarnega tumorja in na podlagi klasifikacije TNM, glede na mikroskopske ugotovitve pa tudi stadij FIGO. Dokončni stadij FIGO določi konzilij, ki upošteva vse klinične, radiološke, patološke in citološke ugotovitve opravljenih preiskav.

2.1. MAKROSKOPSKI PREGLED VZORCA

Vrsta vzorca (makroskopsko)

Desnostranska ooforektomija, levostranska ooforektomija, desnostranska salpingo-ooforektomija, levostranska salpingo-ooforektomija, obojestranska salpingo-ooforektomija, supracervikalna histerektomija, histerektomija, omentektomija, peritonealna biopsija, drugo (navedi), neznan.

Podatek o vzorcu

Intakten, prerezan ali fragmentiran, orientiran ali neorientiran, površina tumorja intaktna ali rupturirana.

Teža in velikost vzorca

Teža v gramih.

Velikost v centimetrih (v treh dimenzijah izmerimo oba jajčnika in jajcevoda, maternico ter druge organe, če so zajeti v vzorcu).

Kapsula jajčnika

Zadebeljena, adhezije, krvavitve, ruptura, gladka ali iregularna površina.

Rezna ploskev jajčnika

Opiši skorjo, sredico in hilus jajčnika, morebitne cistične spremembe, vsebino ciste in velikost. So prisotni rumeno telesce, kalcifikacije, krvavitve?

Jajcevod

Dolžina, seroza (fibrin, krvavitve, adhezije), stena (zadebeljena, rupturirana), mukoza (atrofična, hiperplastična, videz fimbrij), lumen (prehoden, dilatiran, vsebina, premer), ciste v paraovarijskem področju, velikost, debelina stene.

Tumor

Mesto in distribucija (desni jajčnik, levi jajčnik, oba jajčnika, ni mogoče določiti, drugo).

Velikost (največja dimenzija in po možnosti še preostali dve dimenziji v cm).

Zunanji videz in rezna ploskev (barva in konsistenca, gladek ali papilaren, soliden ali cističen; vsebina v cističnih prostorih, krvavitve, nekroza kalcifikacije).

2.2. VZORČENJE

Površina jajčnika

Površino jajčnika vzorčimo zelo previdno in pazimo, da se ne izsuši. Zajetost površine jajčnika je pomemben element pri določitvi stadija tumorjev, ki so omejeni na jajčnik. Prisotnost karcinoma na površini jajčnika lahko vpliva na način zdravljenja. Pri bolnicah s preventivno ooforektomijo zaradi družinske anamneze raka jajčnikov in/ali dojke je lahko na površini jajčnika prisoten povsem droben karcinom, ki bi bil za bolnico potencialno usoden in ki ga v primeru nenatančnega makroskopskega pregleda površine jajčnika lahko spregledamo.

Primarni tumor

Vzorčenje načeloma poteka na razdaljah enega centimetra vzdolž najdaljše osi tumorja, število vzorcev pa prilagodimo glede na heterogenost makroskopskega videza tumorja oz. zahtevnost patohistološke diagnoze. Mejno maligne serozne tumorje z mikropapilarnimi žarišči ali žarišči mikroinvazije moramo izdatno vzorčiti, preden izključimo možnost nizko malignega seroznega karcinoma. Mucinozne tumorje (zlasti tumorje s solidnimi področji), solidne teratome in maligne germinalne tumorje po presoji vzorčimo izdatneje glede na makroskopski videz. Ob težavah z diagnozo oz. diferencialno diagnozo velja, da so dodatni vzorci tumorja bolj informativni kot dodatne imunohistokemične ali druge specialne preiskave. Površino jajčnika vzorčimo na mestu, kjer se je tumor jajčnika najbolj približa, število vzorcev pa je odvisno od makroskopskega videza oz. prepričljivega ali sumljivega preraščanja površine. Adhezije, rupturirana mesta in morebitne kirurške robove, ki so zajeti s tumorjem, vzorčimo ločeno.

Jajčnik(a) in jajcevod(a) pri bolnicah z mutacijo BRCA in bolnicah z družinsko anamnezo raka jajčnikov/dojke vedno vzorčimo v celoti, tudi če sta makroskopsko povsem brez posebnosti. Jajcevod(a) vzorčimo po protokolu „SEE-FIM“: distalni del jajcevoda s fimbrijami in infundibulumom jajcevoda odrežemo in narežemo vzdolžno na 2 do 3 mm ter vzorčimo v celoti. Istus in ampulo jajcevoda pa narežemo prečno na 2 do 3 mm ter prav tako vzorčimo v celoti.

Jajcevod

Če makroskopsko ni vidne lezije, vzorčimo po en vzorec iz vsakega jajcevoda. Če je jajcevod tumorsko spremenjen, odvezamo reprezentativne vzorce, da lahko mikroskopsko opredelimo dele jajcevoda, ki so zajeti s tumorjem, oz. opredelimo druge patološke spremembe v jajcevodu.

Maternica

Če je tumor viden makroskopsko, vzorčimo reprezentativne vzorce za opredelitev razširjenosti tumorja, določitev globine invazije v miometriju (če tumor izvira iz endometrija) in opredelitev, ali gre za zasevek iz jajčnika v miometriju, zasevek iz miometrija v jajčnik ali neodvisen primarni tumor maternice.

Omentum

Če je tumor viden makroskopsko, odvezamo nekaj reprezentativnih vzorcev, če tumorja makroskopsko ne vidimo, omentum izdatno vzorčimo. Pri mejno malignem tumorju jajčnikov ali nezrelem teratomu z makroskopsko vidnimi implantati odvezamo številne vzorce implantatov. Čeprav ni splošnega konsenza glede števila vzorcev, ki jih je treba odvzeti pri makroskopsko normalnem omentumu pri bolnici s seroznim

mejno malignim tumorjem, seroznim karcinomom ali nezrelim teratomom, velja priporočilo, da odvzamemo 10 reprezentativnih vzorcev. Identifikacija invazivnega ali nezrelega implantata lahko izrazito vpliva na prognozo in zdravljenje.

Bezgavke

Iz bezgavk, ki so makroskopsko vidno preraščene s tumorjem, odvzamemo reprezentativne vzorce, bezgavke, ki so makroskopsko videti neprizadete, vzorčimo v celoti.

Drugi histološki vzorci za določitev stadija bolezni

Če ni makroskopsko vidnega tumorja, vzorčimo v celoti. Če gre že makroskopsko za jasen tumor, odvzamemo le reprezentativne vzorce. Pri mejno malignem tumorju jajčnika ali nezrelim teratomu z makroskopsko vidnimi implantati odvzamemo številne vzorce implantatov.

Drugi odstranjeni organi oz. tkivo

Za opredelitev razširjenosti tumorja na druge organe oz. tkivne strukture odvzamemo reprezentativne vzorce.

2.3. HISTOLOŠKI PREGLED VZORCA

Standardiziran histopatološki izvid mora vsebovati naslednje podatke:

- Vzorec zajema
 - Desni jajčnik
 - Levi jajčnik
 - Desni jajcevod
 - Levi jajcevod
 - Maternica
 - Maternični vrat
 - Omentum
 - Peritonej
 - Drugo: naštej
 - Ni možno določiti
- Način odvzema vzorca
 - Desnostranska ooforektomija
 - Levostranska ooforektomija
 - Desnostranska salpingo-ooforektomija
 - Levostranska salpingo-ooforektomija
 - Obojestranska salpingo-ooforektomija
 - Subtotalna desnostranska ooforektomija
 - Subtotalna levostranska ooforektomija
 - Supracervikalna histerektomija
 - Histerektomija
 - Omentektomija
 - Peritonealna biopsija
 - Drugo:
 - Ni možno določiti

- Tumor
 - Mesto primarnega tumorja
 - Desni jajčnik
 - Levi jajčnik
 - Desni in levi jajčnik
 - Drugo: naštej
 - Ni možno določiti

Kljub čedalje številnejšim dokazom, da vsaj nekateri (če ne vsi) tumorji jajčnikov izvirajo iz jajcevodov, še vedno velja, da kot mesto primarnega tumorja šteje mesto z največjo tumorsko maso. V nekaterih primerih težko določimo mesto primarnega tumorja, vendar pa to ne vpliva na način zdravljenja bolnice, ki je za določen tip tumorja enako ne glede na to, ali je primarno mesto jajcevod, jajčnik ali peritonej.

Kadar enak tip karcinoma hkrati zajema jajčnik in maternico, je težko določiti mesto primarnega tumorja. V teh primerih uporabimo določene kriterije, ki nam pomagajo določiti mesto izvora, in sicer: velikost in distribucija tumorjev, prekancerozna lezija (atipična hiperplazija endometrija, endometrioza, adenofibrom jajčnika), histološka slika, molekularno-genetske preiskave.

Na podlagi distribucije tumorja v jajčniku lahko sklepamo o njegovem izvoru. Če je prizadeta predvsem površina jajčnika, pri čemer ni jasne tumorske mase, gre najverjetneje za primarni peritonealni tumor s sekundarnim širjenjem v jajčnik. Če je tumor lociran zlasti na področju hilusa jajčnika, gre bolj verjetno za zasevek ali pa primarni tumor, ki izvira iz tkivnih struktur hilusa.

Včasih (zlasti če gre za tumor z visoko stopnjo malignosti) le na osnovi morfoloških lastnosti ni možno opredeliti, za katero vrsto epiteljskega tumorja gre, zato se v teh primerih izvedejo imunohistokemične preiskave.

Po naročilu onkologa se tumorsko tkivo pošlje na oddelek za molekularno diagnostiko za genotipizacijo somatskih mutacij (npr. BRCA 1/BRCA 2 – PARP (polyadenosine diphosphate-ribose polymerase) inhibitorji).

- **Površina jajčnika**
 - Tumor zajema površino jajčnika
 - Tumor ne zajema površine jajčnika
- **Velikost tumorja**
 - Največji premer tumorja (v cm):
 - Velikosti ni možno določiti
- **Histološki tip tumorja**

(Kurman RJ: WHO Klasifikacija tumorjev jajčnika 2019; <http://codes.iarc.fr/topography/C56>)

Stopnja malignosti – histološki gradus

NE GRADIRAMO

- Mucinozni karcinom
- Svetlocelični karcinom
- Maligni Brennerjev tumor
- Mesonephric-like adenokarcinom

GRADIRAMO PO TROTIRNEM SISTEMU

- Endometrioidni - gradus 1-3

GRADIRAMO PO DVOTIRNEM SISTEMU

- Serozni - nizka in visoka stopnja malignosti

- Karcinosarkom vsebuje najpogosteje karcinomsko komponento visokega gradusa in sarkomsko komponento, ki je lahko homologna ali heterologna.

- **Implantati** (samo za napredovale serozne/seromucinozne mejno maligne tumorje)

Neinvazivni implantati

Niso prisotni

Prisotni

Epitelijski (Kje?)

Dezmoplastični (Kje?)

Invazivni implantati

Niso prisotni

Prisotni (Kje?)

- **Kontralateralni jajčnik in drugi organi oz. tkiva**

Kontralateralni jajčnik

Zajet s tumorjem

Ni zajet s tumorjem

Ni kontralateralnega jajčnika

Za omentum, maternico, peritonej, drugo (naštej) prav tako navedemo, ali so zajeti s tumorjem.

- **Učinek zdravljenja** (za tumorje po neoadjuvantnem zdravljenju)

Odgovor na neoadjuvantno zdravljenje določamo na vzorcih iz jajčnikov, jajcevodov in omentuma. Za vzorce iz omentuma določimo tudi CRS (chemotherapy response score).

- **Limfovaskularna invazija**

Ni prisotna

Prisotna

Sumljiva

- **Regionalne bezgavke**

Status bezgavk (izražen kot razmerje med številom metastatskih bezgavk in številom vseh pregledanih bezgavk)

3. MOLEKULARNA DIAGNOSTIKA RAKA JAJČNIKOV, JAJCEVODOV IN PRIMARNEGA PERITONEALNEGA SEROZNEGA RAKA V SLOVENIJI

Dedni rak jajčnikov – genotipizacija netumorskega tkiva

Večina rakov jajčnikov je sporadičnih, manjši delež uvrščamo med dedne oblike, ki se navadno pojavljajo v sklopu sindroma dednega raka dojke in jajčnikov ter sindromov Lynch in Peutz-Jeghers. Za sindrom dednega raka dojke in jajčnikov so značilne zarodne (germinalne) patogene ali verjetno patogene različice (PR/VPR) v genih BRCA 1 in BRCA 2, za sindrom Lynch v genih MSH2, MLH1, MSH6, PMS2 in EPCAM ter za sindrom Peutz-Jeghers v genu STK11. Čeprav je po podatkih iz literature dedni rak jajčnikov pogost pri bolnicah s sindromom Peutz-Jeghers, po najnovejših smernicah NCCN (National comprehensive cancer network) PR/VPR v genu STK11 ne uvrščajo med tiste, ki povzročajo povečano ogroženost za nastanek raka jajčnikov. V skladu s smernicami NCCN imajo povečano tveganje za razvoj raka jajčnikov osebe s PR/VPR v genih: BRCA 1, BRCA 2, BRIP1, EPCAM, MSH2, MLH1, MSH6, PALB2, PMS2, RAD51C in RAD51D.

Izbor genov, za katere poročamo PR/VPR na OI Ljubljana, je širši, saj vključuje vse gene, ki so značilni za sindrom dednega raka dojke in jajčnikov: ATM, BARD1, BRCA 1, BRCA 2, BRIP1, CDH1, CHEK2, EPCAM, MSH2, MLH1, MSH6, NF1, PALB2, PMS2, PTEN, RAD51C, RAD51D, STK11 in TP53.

Testiranje za dedne oblike raka jajčnikov na Oddelku za molekularno diagnostiko izvajamo na DNA, izolirani iz krvi preiskovane osebe. Naročanje testiranja za dedne oblike raka jajčnikov poteka prek Oddelka za onkološko klinično genetiko, kjer pred napotitvijo na odvzem krvi opravijo prvi genetski posvet ter ob predaji rezultata testiranja tudi drugi genetski posvet.

Genotipizacija tumorjev

Epitelijski tumorji (karcinomi) so najpogostejši histološki tip raka jajčnikov in jajcevodov. Skupaj predstavljajo približno 90–95 % vseh rakov na jajčnikih in jajcevodih. Epitelijske tumorje jajčnikov delimo glede na njihove klinične, patomorfološke in molekularno-biološke lastnosti na tip I (serozni karcinomi nizkega malignega potenciala, svetlocelični karcinomi, mucinozni karcinomi, endometrioidni karcinomi) in tip II (serozni karcinomi visokega malignega potenciala, nediferencirani karcinom in karcinosarkom). Potek maligne transformacije se pri tipu I razlikuje od poteka pri tipu II. Pri tipu I prevladujejo mutacije v protoonkogenih, kot so KRAS, BRAF, PIK3CA, PPP2R1A in CTNBN1, ter v tumorskih supresorskih genih, kot sta PTEN in ARID1A. Za tip II (serozni karcinomi visokega malignega potenciala) je značilno, da so v tumorjih prisotne mutacije v tumorskih supresorskih genih TP53 ter BRCA 1 in BRCA 2.

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

Po priporočilih ASCO je genotipizacija tumorjev (»somatic tumor testing«)

potrebna za vse bolnice, ki nimajo dokazanih zarodnih PR/VPR v genih BRCA 1 ali BRCA 2. Po priporočilih ESMO-ESGO je genotipizacija tumorjev nujna za določanje okvar v genih BRCA 1 in BRCA 2 pri bolnicah z nemucinoznim rakom jajčnikov. Če sta BRCA 1 in BRCA 2 nespremenjena (brez klinično pomembnih različic), je treba razmisliti tudi o določanju okvar v drugih genih, ki sodelujejo v procesu homologne rekombinacije. Še posebej to velja za gene RAD51C, RAD51D, BRIP1 in PALB2. Pri bolnicah s svetloceličnim karcinomom, mucinoznim karcinomom ali endometrioidnim karcinomom je potrebna genotipizacija tumorjev za opredelitev okvar v genih MMR, tj. genih za popraviljanje DNA (»Mismatch Repair«), ali opredelitev mikrosatelitske nestabilnosti (MSI). Genotipizacija tumorjev za določanje okvar v genih MMR ali MSI se lahko izvaja tudi pri bolnicah z drugimi vrstami epiteljskega raka jajčnikov.

4. POSTAVITEV DIAGNOZE RAKA JAJČNIKOV, JAJCEVODOV IN PRIMARNEGA PERITONEALNEGA SEROZNEGA RAKA V SLOVENIJI

Rak jajčnikov je bolezen, pri kateri ni značilnih simptomov in kliničnih znakov, po katerih bi postavili diagnozo. Ko so prisotni sicer neznačilni simptomi, je bolezen navadno napredovala. Pri raku jajčnikov ima bolnica lahko neznačilne prebavne motnje, občutek napihnjenosti, bolečino v trebuhu ali mali medenici, zgodnji občutek sitosti ali spremembe v pogostosti uriniranja. Na podlagi takšnih simptomov ali zaradi kakšne druge indikacije je ženska napotena na slikovno diagnostiko.

Prvi pregled ob kliničnem sumu na tumor jajčnikov je najpogostejše narejen pri izbranem ginekologu na primarni ravni. Večina tumorjev, ki jih ultrazvočno ugotovi prvi ginekolog, je benigne narave. Maligni tumorji na področju jajčnikov, jajcevodov, peritoneja male medenice in drugih organov v mali medenici se redkeje pojavljajo, zato je smiselna centralizacija diagnostike teh tumorjev (Slika 1).

Pravilna karakterizacija na novo ugotovljenih tumorjev na področju jajčnikov, jajcevodov in peritoneja male medenice je zelo pomembna za načrtovanje pravega zdravljenja in mora biti narejena pred kakršnikoli operativnim posegom. Ženske s tumorji jajčnikov, jajcevodov ali peritoneja, za katere obstaja tveganje, da so maligni, morajo biti obravnavane v centrih za ginekološko onkologijo. Ženske z benignimi tumorji pa so po drugi strani lahko obravnavane tudi na sekundarni ravni ali celo spremljane konzervativno na primarni ravni.

Slika 1: Začetna obravnava bolnic z rakom jajčnikov, jajcevodov ali PPSC.

ZAČETNA OBRAVNAVA		
OSNOVNE PREISKAVE	NADALJNJE PREISKAVE	
<p>ANAMNEZA Osebna anamneza Družinska anamneza Sedanja anamneza:</p> <ul style="list-style-type: none"> • napihnjenost • pelvična ali abdominalna bolečina • neješčnost • občutek hitre sitosti • urinarni simptomi (urgenca, pogostost) brez drugih znakov malignosti <p>SPLOŠNI KLINIČNI PREGLED Sumljiva/tipna medenična masa, odkrita ob pregledu Ascites Povečan obseg trebuha Splošni status zmogljivosti</p> <p>GINEKOLOŠKI KLINIČNI PREGLED Z VAGINALNIM ULTRAZVOKOM</p> <p>UZ TREBUHA</p> <p>LABORATORIJSKI IZVIDI</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hemogram • DKS • Biokemija • Ledvični retenti • Tumorski označevalec CA 125 	<p>OSTALI TUMORSKI OZNAČEVALCI OB KLINIČNI INDIKACIJI</p> <p>CT TREBUHA IN PRSNEGA KOŠA</p> <p>PREGLED PREBAVIL OB KLINIČNI INDIKACIJI</p> <p>EKSPERTNI ULTRAZVOK</p> <p>IOTA ENOSTAVNA PRAVILA IN ADNEX</p>	<p>DIAGNOSTIČNA OPERACIJA (LAPAROSKOPIJA)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Aspiracija ascitesa ali peritonealni izpirek 2. Pregled površine peritoneja → biopsija sumljivih sprememb 3. Ob odsotnosti sumljivih sprememb → naključna biopsija peritoneja v medenici (odvzem vsaj 5 vzorcev), odvzem citoloških brisov parakolično in s površine diafragme (postrgati diafragmo) 4. Biopsija adneksov ali uni/bilateralna adnektomija 5. Natančen operativni zapisnik, ki naj vsebuje podatke o: <ul style="list-style-type: none"> • razširjenosti bolezni ob vstopu v trebušno votlino • ostanku bolezni po nepopolni operaciji: če je nepopolna, je treba zabeležiti velikost največje spremembe ter število vseh sprememb

ULTRAZVOČNA PREISKAVA

Transvaginalna ultrazvočna preiskava je v klinični praksi na splošno sprejeta kot standardna preiskava izbora v diagnostiki patologije v mali medenici, vendar je njena diagnostična zanesljivost odvisna od izkušenosti preiskovalca. Evropska federacija združenj za rabo ultrazvoka v medicini je sicer objavila zahteve po minimalnem izobraževanju za zagotovitev zadovoljive kakovosti ginekološkega ultrazvoka (UZ). Ta priporočila predvidevajo tri ravni znanja in izkušenj. Tako predvidevajo, da preiskovalec na najvišji, tretji ravni (III) največ delovnega časa posveti ultrazvočni diagnostiki ter učenju in raziskavam na tem področju. Preiskovalec na drugi (II.) ravni je med izobraževanjem opravil vsaj dva tisoč ginekoloških ultrazvočnih preiskav. To raven znanja naj bi bila pridobljena v času specifičnega ekspertnega ultrazvočnega izobraževanja. Za vzdrževanje druge ravni znanja je treba opraviti vsaj 500 preiskav na leto. To je pomembno poudariti, saj je raziskava pokazala, da je pri ekspertni ultrazvočni preiskavi pri ženskah s sumom na rak jajčnikov značilno manj nepotrebnih velikih kirurških posegov in krajša doba hospitalizacije, kadar diagnostiko opravi ekspertni preiskovalec na tretji ravni znanja v primerjavi z manj izkušenim preiskovalcem (druga raven).

Na podlagi objavljenih raziskav lahko trdimo, da ima subjektivna ocena tumorjev in t. i. prepoznavna vzorcev (»pattern recognition«) ekspertnega ultrazvočista odlično diagnostično zanesljivost za ločevanje malignih in benignih tumorjev jajčnika. V veliko primerih lahko z ultrazvočnim prepoznavanjem tumorjev tudi ocenimo najverjetnejšo specifično histopatološko sliko tumorja.

Če ekspertnega (tretja raven) preiskovalca ni na voljo, pa obstajajo za oceno malignosti tumorjev številni diagnostični algoritmi. S temi si lahko učinkovito pomagamo pri oceni malignosti, načrtovanju nadaljnje diagnostike in zdravljenju. V svetovnem merilu je eden najpogosteje uporabljenih **indeks RMI** (»risk of malignancy«). RMI temelji na ultrazvočni oceni tumorja, menopavznem statusu in ravni tumorskega markerja cancer antigen CA 125. Pozneje se je pojavilo več izboljšav indeksa RMI, vendar te niso zagotovile klinično pomembnih prednosti pred originalno objavljenim algoritmom. Moore in sodelavci so objavili algoritem **ROMA** (»risk of ovarian malignancy«), ki temelji tako na CA 125 kot tudi humanem epididimalnem proteinu HE4. Kljub temu poznejše raziskave niso pokazale prednosti uporabe algoritma ROMA pred indeksom RMI. Metaanaliza je pokazala celo višjo specifičnost indeksa RMI v primerjavi z ROMA pri predmenopavzalnih ženskah in podobno diagnostično natančnost pri ženskah po menopavzi. Pomankljivost indeksa RMI je v tem, da ne poda tveganja za malignost tumorja, in v tem, da v glavnem temelji na ravni CA 125. To pomeni, da je občutljivost za mejno maligne tumorje ali invazivni maligni tumor v zgodnjem stadiju precej nizka.

Za izboljšanje kakovosti in standardizacije ultrazvočne diagnostike adneksalnih tumorjev je bila ustanovljena mednarodna skupina za analizo tumorjev jajčnika (IOTA - International Ovarian Tumour Analysis group). Skupina je leta 2000 sprva definirala pojme, ki opisujejo adneksalne tumorje. Na podlagi te standardizacije je skupina nato razvila napovedne modele, ki so temeljili na logistični regresiji. Tako sta modela LR1 (vključuje 12 spremenljivk) in LR2 (vključuje šest spremenljivk) po diagnostični natančnosti prekašala indeks RMI. Na podlagi algoritma LR1 lahko tako tudi manj izkušeni ultrazvočisti zanesljivo ločujejo maligne ter benigne tumorje. Danes najširše klinično uporabni so t. i. IOTA Simple Rules. Ti vključujejo pet ultrazvočnih lastnosti. Na podlagi prisotnosti/odsotnosti lastnosti lahko tumor klasificiramo kot verjetno malignen ali benignen. Tako ocenimo 80 % tumorjev, za druge je model nezanesljiv. Sistematični

pregled literature je pokazal, da IOTA Simple Rules in algoritem LR2 delujeta diagnostično bolje v primerjavi z vsemi drugimi algoritmi, ki so na voljo. Druga metaanaliza je potrdila te ugotovitve, ob tem pa ugotovila, da je diagnostični postopek v dveh korakih (IOTA Simple Rules v prvem koraku in ocena tumorja s strani ekspertnega ultrazvočista v drugem koraku) enakovreden samostojni oceni tumorja s strani ekspertnega ultrazvočista. Na podlagi teh ugotovitev so bili IOTA Simple Rules vključeni v številna nacionalna priporočila za diagnostiko in obravnavo adneksalnih tumorjev. Pozneje je skupina IOTA objavila model ADNEX (»Assessment of Different Neoplasias in the AdneXa«). Ta poskuša ob sami verjetnosti za malignost predvideti tudi invazivnost in stadij tumorja. Velika multicentrična raziskava, ki je primerjala šest diagnostičnih modelov (RMI, LR2, Simple Rules, model Simple Rules Risk in model ADNEX z ali brez CA 125) je pokazala, da imata IOTA Simple Rules in model ADNEX najboljšo diagnostično vrednost za karakterizacijo adneksalnih tumorjev.

Glede na zapisano priporočamo:

1. Ob prvem pregledu pri ginekologu na primarni ravni, pri katerem se ugotovi tumor na področju jajčnikov/jajcevodov/peritoneja male medenice, svetujemo pregled v skladu z »IOTA enostavnimi pravili«. Lahko se uporabi tudi model ADNEX.
2. Ženske, pri katerih preiskava v skladu z »IOTA enostavnimi pravili« pokaže, da gre za malignen tumor ali za tumor, ki ga ni mogoče opredeliti (ima benigne in maligne značilnosti), je treba poslati na nadaljnjo diagnostiko v terciarni center s stopnjo nujnosti ZELO HITRO. Enako velja, če se uporabi model ADNEX za ženske, ki imajo zmerno (10–50 %) ali visoko tveganje (> 50 %) za maligno bolezen. Pri teh ženskah svetujemo, da že ginekolog porodničar na primarni ravni izda napotnice za CT (računalniška tomografija) slikanje trebuha in prsnega koša s stopnjo nujnosti ZELO HITRO. Preiskava naj bo opravljena v centrih, kjer so zaposleni subspecializirani radiologi za področje trebušne votline.
3. Vsaka ženska, pri kateri preiskava pri ekspertnem ultrazvočistu ali »IOTA enostavna pravila« oziroma model ADNEX potrdijo sum na maligno bolezen ali te ni mogoče izključiti, mora biti po osnovnih dodatnih preiskavah (CT- slikanje trebušne votline in prsnega koša) obravnavana na ginekološko-onkološkem predoperativnem konziliju.

VLOGA DRUGIH SLIKOVNIH PREISKAV

Natančna opredelitev na novo nastalega raka jajčnikov, jajcevodov ali primarnega peritonealnega seroznega raka in ustrezne slikovne diagnostične metode so zelo pomembne pri obravnavi bolnic pred začetkom operativnega zdravljenja.

Slikovna diagnostika usmerja kirurški pristop, način in obseg operacije ter omogoča lažjo predoperativno pojasnilno dolžnost ginekologa onkologa. ESGO, ISUOG (International Society of Ultrasound in Obstetrics & Gynecology), IOTA in Evropsko združenje za ginekološko endoskopijo so razvili klinično pomembna in na dokazih temelječa priporočila o predoperativni diagnostiki tumorjev jajčnika za oceno razširjenosti bolezni, vključno s tehnikami slikanja, tumorskimi markerji in napovednimi modeli. Splošni dogovor za zdravljenje onkoloških bolezni v Sloveniji je, da se kar najbolj sledi priporočilom omenjenih strokovnih organizacij. Treba je vzpostaviti tudi multidisciplinarno sodelovanje z radiologi in slediti evropskim priporočilom Združenja za radiologijo (ESR). Kljub upoštevanju tujih smernic in priporočil sta zelo pomembna analiza in vrednotenje lastnih

rezultatov. Priporočamo, da se v centrih, kjer se zdravijo z operacijo bolnice z rakom jajčnikov, ustanovi poleg multidisciplinarnega ginekološko-onkološkega konzilija tudi multidisciplinarni ginekološko-onkološko-radiološki konzilij za obravnavo zahtevnejših, kompleksnih in nejasnih primerov ali pa zagotovi prisotnost specializiranega radiologa na že obstoječem ginekološko-onkološkem konziliju (Slika 2).

VLOGA MAGNETNE RESONANCE IN RAČUNALNIŠKE TOMOGRAFIJE

Slikanje z magnetno resonanco (MR), samostojno ali v kombinaciji s preiskavo CT, po podatkih objavljenih raziskav omogoča določitev razširjenosti bolezni (velikost in razširjenost tumorja, prisotnost karcinoze peritoneja, opredelitev prizadetosti sosednjih in oddaljenih organov). V našem prostoru je preiskava CT široko dostopna in dokaj hitro izvedljiva. Je zamejivna preiskava izbora, s katero je mogoče oceniti resektabilnost bolezni in popolnost citoreduktivne operacije brez makroskopskega ostanka bolezni. Odločitev, da bolnica ni primerna kandidatka za citoreduktivno operacijo, nikoli ne sme temeljiti samo na preiskavi CT. Upoštevati je treba celoten klinični vtis in drugo predoperativno diagnostiko.

V začetnem stadiju bolezni se poudarja pomen UZ-diagnostike in MR z namenom razlikovanja med benigno in maligno patologijo. V naši klinični praksi je za opredelitev spremembe na jajčnikih osnovna preiskava transvaginalni UZ. MR-preiskava je potrebna le v posebnih primerih, za oceno infiltracije v sosednje organe, za opredelitev nejasnih tumorjev (mlajše bolnice) in pri nosečnicah. Izjemnega pomena pri oceni MR-diagnostike so izkušnje radiologa s področja ginekološke onkologije.

Računalniška tomografija s pozitronsko emisijsko tomografijo (PET-CT) ima v predoperativni diagnostiki raka jajčnikov manjšo vlogo in se rutinsko zanjo ne odločamo. Uporabna je pri razlikovanju malignih od mejnih ali benignih tumorjev jajčnikov z omejeno učinkovitostjo pri nekaterih histoloških podtipih tumorja (svetlocelični, mucinozni invazivni tip). Lahko pa ima pomembno vlogo pri opredelitvi lokalizacije bolezni predvsem pri ponovitvi bolezni, odkrivanju metastaz, zlasti zunaj trebušne votline, ali pri karakterizaciji nejasnih lezij na področjih, ki bi lahko spremenila klinično obravnavo.

VLOGA TUMORSKIH MARKERJEV

Tumorski markerji so pri obravnavi tumorjev jajčnikov komplekturna preiskava ultrazvočni preiskavi. Zaradi nižje specifičnosti tumorskih markerjev v začetnih stadijih raka jajčnikov je transvaginalni ultrazvok prva preiskava izbora v diagnostiki patologije v mali medenici.

CA 125 ostaja najprimernejši tumorski marker pri predoperativni diagnostiki tumorjev jajčnikov. Pri bolnicah z epitelnim rakom jajčnikov je CA 125 v stadiju I zvišan (≥ 35 U/L) v 50 %, v stadiju II v 80–90 % in v stadiju III in IV v več kot 90 %. Specifičnost znižujejo ugotovitve, da je lahko povišan pri drugih ginekoloških in neginekoloških stanjih (menstruacija, pelvična vnetna bolezen, endometriozna, miomi maternice, ciroza jeter, bolezen pljuč, debelost, perikarditis, divertikulitis itd.). CA 125 je pomemben še za postoperativno napovedovanje prognoze, uporablja se za spremljanje odziva na zdravljenje z neoadjuvantno kemoterapijo pri primarno inoperabilnem raku jajčnikov ter pri sledenju bolnic po končanem zdravljenju.

Številnim raziskavam tumorskega markerja HE4, indeksa RMI in algoritma ROMA, vključujoč metaanalize, ni uspelo dokazati bistveno boljše senzitivnosti in specifičnosti pri ločevanju benignih

tumorjev od malignih v primerjavi s samostojno uporabo CA 125. Glede na nekatere raziskave ima HE4 boljšo občutljivost in specifičnost pri odkrivanju zgodnjih oblik raka jajčnikov.

Odločitev o napotitvi bolnic s tumorjem jajčnikov v terciarno ustanovo naj temelji predvsem na ultrazvočni oceni tumorja jajčnika in uporabi »IOTA enostavnih pravil« ter modela ADNEX (glej poglavje ultrazvočna preiskava), in ne na posameznem testu tumorskih markerjev.

Pri mlajših bolnicah (≤ 40 let) zaradi večje možnosti stromalnih in germinalnih malignomov jajčnikov določamo tumorske markerje alfa-fetoprotein (AFP), β -humani horionski gonadotropin (HCG), laktat dehidrogenaza (LDH) in inhibin.

Diferencialno diagnostično, glede na klinično sliko, določamo tumorske markerje karcinoembrionalni antigen (CEA), CA 19-9 ter CA 15-3 kot pomoč pri ločevanju primarnih tumorjev jajčnika od gastrointestinalnih tumorjev, tumorjev pankreasa ter zasevkov v jajčnikih.

Priporočila, povzeta po konsenzu ESGO/ISUOG/IOTA/ESGE (Evropsko združenje za gastrointestinalno endoskopijo) (Predoperativna obravnava tumorjev jajčnikov), ki so izšla junija 2021:

1. CA 125 je najprimernejši tumorski marker pri predoperativni obravnavi tumorjev jajčnikov. CA 125 ni uporaben kot tumorski marker za presejalni test za rak jajčnikov.
2. HE4 in ROMA ne izboljšata natančnosti razlikovanja med benignimi in malignimi tumorji jajčnikov v primerjavi z uporabo le CA 125.
3. CA 125 ne pripomore k izboljšanju natančnosti napovednih modelov, ki temeljijo na ultrazvočnih lastnostih, pri ločevanju benignih od malignih tumorjev jajčnikov.
4. CA 125 je uporaben kot tumorski marker v primerih suma na maligni tumor jajčnikov kot razlikovanje med mejno malignim tumorjem jajčnikov, zgodnjim ali napredovalim rakom jajčnikov ter zasevkih v jajčnikih.
5. CEA in CA 19-9 v posameznih primerih pomagata pri ločevanju primarnih tumorjev jajčnikov od sekundarnih zasevkov v jajčnikih.

VLOGA DIAGNOSTIČNE LAPAROSKOPIJE

Dokončna diagnoza raka jajčnikov je praviloma postavljena s histopatološkim pregledom tkiva. Vse diagnostične in terapevtske postopke, pri katerih obstaja zmerno ali visoko tveganje za maligno bolezen, je treba opraviti v terciarni ustanovi, ki omogoča specializirano obravnavo bolnic z ginekološko-onkološkim obolenjem. Na podlagi slikovne diagnostike je pri postavljenem sumu na maligni tumor jajčnikov/jajcevodov/peritoneja v zgodnjem stadiju ali mejno malignega tumorja smiselno primarno radikalno kirurško zdravljenje v obliki zamejivne operacije (stadij I-IIA) (Slika 3). Če s slikovnimi preiskavami ni jasno, ali gre za bolezen, pri kateri je možna primarna citoreduktivna operacija, je smiselno nadaljevanje diagnostike z diagnostično laparoskopijo. Ob diagnostični laparoskopiji lahko ocenimo operabilnost bolezni. Sistematski pregled dokazov je pokazal, da je laparoskopija lahko dobro orodje za oceno neoperabilnosti bolezni. Tako je 69–100 % žensk, pri katerih je bila bolezen ocenjena kot operabilna, na koncu tudi imelo optimalen kirurški poseg. Proti možnosti primarne operabilnosti govorijo difuzna infiltrativna karcinoza mezenterija tankega črevesja, difuzna karcinoza tankega črevesja v takem obsegu, da bi resekcija vodila do sindroma kratkega črevesja (dolžina $< 1,5$ m), difuzna infiltracija želodca/dvanajstnika, glave ali osrednjega

dela trebušne slinavke, infiltracija trunkusa caliakusa, hepatalnih arterij ali leve gastrične arterije. Tudi metastatska bolezen (IVb) je v določenih primerih lahko resektabilna. Za oceno operabilnosti raka jajčnikov s pomočjo diagnostične laparoskopije je bila razvita tudi ocena operabilnosti po Fagottiju, katere cilj je bil standardizirati in objektivizirati ugotovitve diagnostične laparoskopije. Točkovni sistem, ki je bil razvit za to, je omogočil specifičnost za suboptimalno citoredukcijo 100-odstotno. Drug objektiviziran točkovni sistem, ki je bil razvit v ta namen, je Sugarbakerjev točkovni sistem peritonealne karcinoze (PCD), ki se v sicer v evropskih centrih uporablja v manjšem obsegu. Primerjava obeh točkovnih sistemov na majhnem številu pacientov je sicer pokazala, da je Sugarbakerjev sistem bolj občutljiv za uspeh celotne citoreduktivne operacije v primerjavi s Fagottijevim točkovnim sistemom.

Diagnostična laparoskopija je dobro orodje za ocenjevanje operabilnosti malignih tumorjev jajčnikov/jajcevodov/peritoneja, ob tem pridobimo material za histopatološko diagnostiko tumorja. Indikacijo za diagnostično laparoskopijo naj postavi ginekološko-onkološki konzilij. Izvedena naj bo v centru, kjer tudi kirurško zdravijo ženske z rakom jajčnikov, izvede naj jo kirurg z izkušnjami za kirurško zdravljenje raka jajčnikov. Operacijski zapisnik naj bo standardiziran in naj vsebuje eno od standardiziranih ocen za operabilnost (Fagotti, Sugarbaker), kar je pomembno za spremljanje zdravljenja in za načrtovanje operativnega posega.

VLOGA ULTRAZVOČNO VODENE BIOPSIJE

Kadar s slikovnimi preiskavami jasno ugotavljamo bolezen, ki ni primarno operabilna, pri ženskah, ki zaradi pridruženih obolenj ali splošnega kliničnega stanja niso kandidatke za primarno kirurško zdravljenje, ali pri sumu na ponovitev malignega obolenja v mali medenici, je ultrazvočno vodena biopsija primerna alternativa diagnostični laparoskopiji in laparoskopski biopsiji tumorja. Transvaginalna ali transabdominalna ultrazvočno vodena biopsija je minimalno invaziven poseg, ki omogoči zanesljivo histološko verifikacijo.

V primerjavi s tankoigelno citološko preiskavo debeloigelna biopsija omogoča pridobitev tkivnega vzorca, primerne za histopatološko analizo, vključno z imunohistokemijskimi preiskavami. Raziskave so pokazale, da je s transvaginalno ali transabdominalno vodeno biopsijo možno dobiti primeren vzorec pri vseh kandidatkah.

Priporočamo:

1. Kadar je ženska s slikovnim sumom na napredovali rak jajčnikov/jajcevodov/peritoneja v odlični splošni kondiciji, ima diagnostična laparoskopija prednost pred ultrazvočno vodeno biopsijo tumorjev (razen pri zelo jasni slikovni sliki primarno inoperabilnega procesa, recimo pri parenhimskih zasevkih).
2. Kadar ženska zaradi pridruženih obolenj in drugih stanj ni primeren kandidat za radikalno zdravljenje, kadar gre za pretežno solidne tumorje neznanega značaja ali kadar gre s slikovno diagnostiko za nedvoumno neoperabilno bolezen, svetujemo transvaginalno ali transabdominalno ultrazvočno vodeno debeloigelno biopsijo tumorja ali drugih tumorskih mas (na primer infiltriran omentum, intrahepatalni zasevki v jetrih).

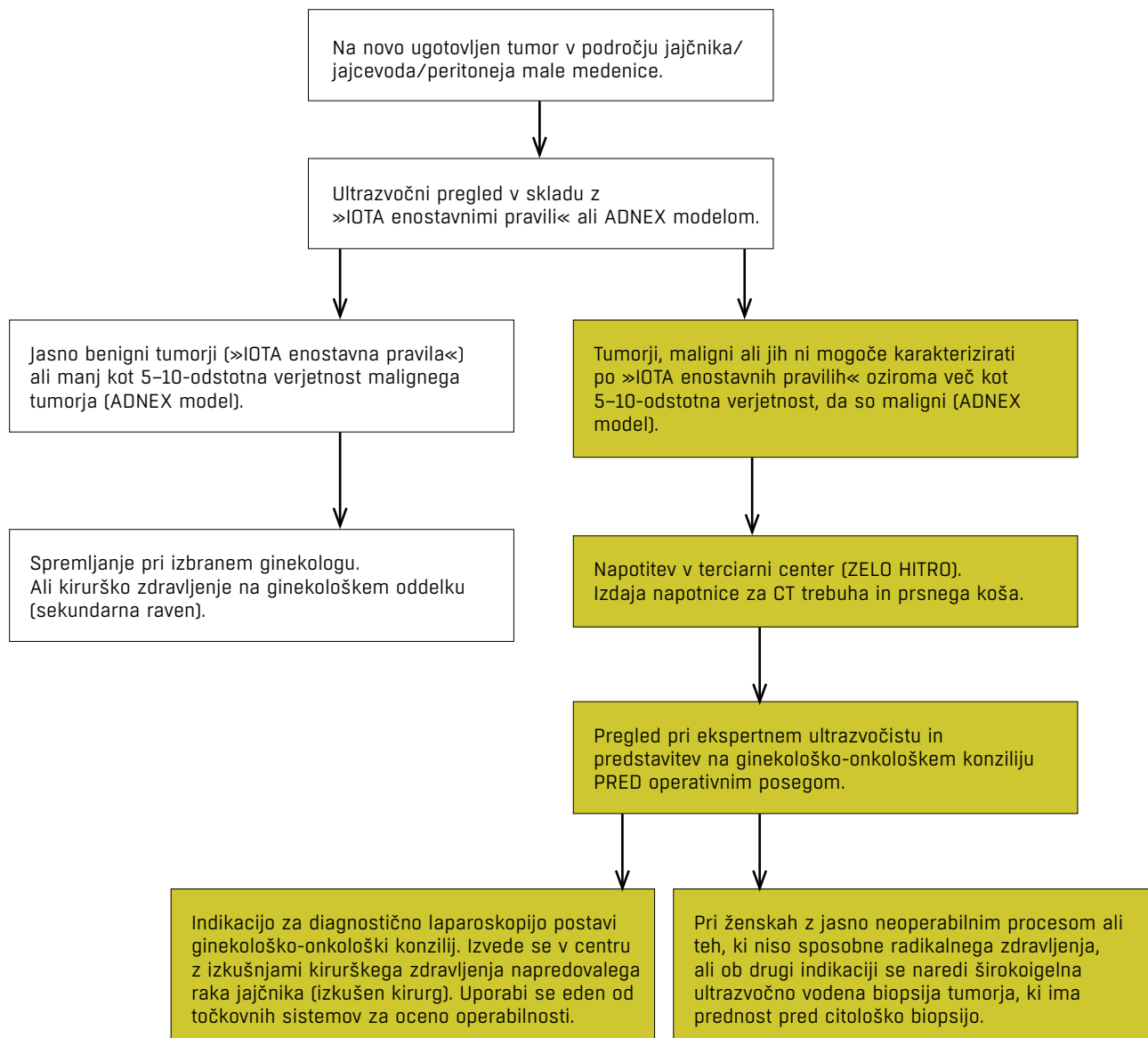
VLOGA PREISKAV ZA UGOTAVLJANJE SPLOŠNEGA STANJA ZMOGLJIVOSTI, UREJENOSTI PRIDRUŽENIH KRONIČNIH BOLENIJ, KRHKOSTI

Priporočila narekujejo, da bi morali pri vseh starejših bolnikih v sklopu načrtovanja zdravljenja opraviti geriatrično oceno, vendar pa ni standardnega točkovnika, ki bi bil ustrezno validiran in bi bil dovolj preprost za uporabo v vsakdanji klinični praksi. Pogosto se uporablja točkovnik Ameriškega združenja za anesteziologijo (ASA), ki je ustrezen za napovedovanje morebitnih anestezioloških zapletov med operacijo, slabo pa napove pooperativne zaplete.

V oceni krhkosti bolnic je lahko uporaben Charlsonski indeks komorbiditet (CCI), ki ima dobro pozitivno napovedno vrednost za določanje ogroženosti za smrt v naslednjih desetih letih in bi lahko bil uporaben pri načrtovanju obsega zdravljenja. Modificiran indeks krhkosti (mFI) opisuje 11 spremenljivk. Če bolnik izpolnjuje štiri ali več, spada v skupino visoko ogroženih bolnikov, pri katerih je treba premisliti o standardnem zdravljenju. Celovita geriatrična ocena (CGA) ocenjuje več področij in sistematično razdeli bolnike v skupine glede na tveganje za pojav pooperativnih zapletov. Ocenjujejo se telesna pripravljenost, pridružena obolenja, število predpisanih zdravil, prehranskistatus, kognitivna sposobnost in čustveno stanje bolnikov. Randomizirane kontrolirane raziskave so pokazale, da intervencije, ki so v skladu s CGA, ugodno vplivajo na zdravje, funkcionalni status in smrtnost.

Prehranski status, ki ga lahko ocenjujemo kot nehoteno izgubo 10–15 % telesne teže ali kot prisotnost hipoalbuminemije (albumin < 35 g/L), se pogosto omenja kot negativni napovedni dejavnik za pojav pooperativnih zapletov, prav tako pa je preživetje pri bolnikih s hipoalbuminemijo slabše.

Slika 2: Priporočen algoritem obravnave žensk s tumorjem jajčnikov/jajcevodov/peritoneja male medenice.



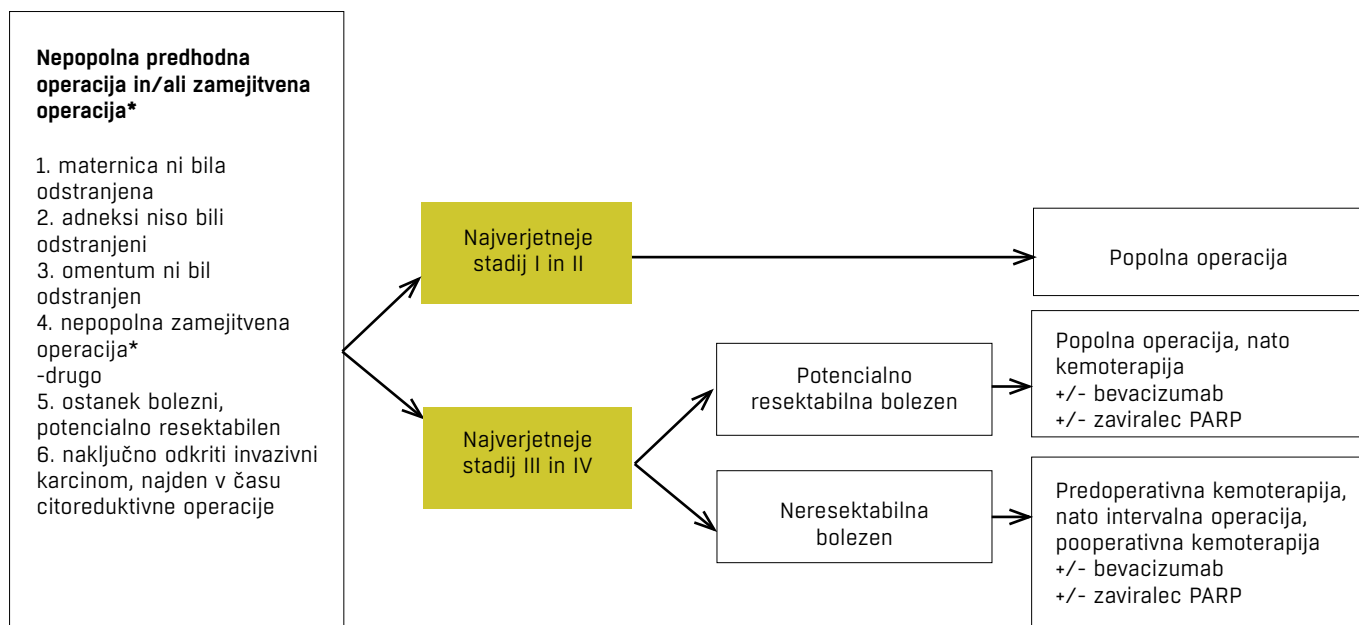
5. KIRURŠKO ZDRAVLJENJE RAKA JAJČNIKOV, JAJCEVODOV IN PRIMARNEGA PERITONEALNEGA SEROZNEGA RAKA V SLOVENIJI

Zdravljenje malignih tumorjev jajčnikov/jajcevodov/peritoneja temelji na ustreznem kirurškem posegu, katerega namen je odstraniti vidne tumorje, postaviti kirurški stadij bolezni in lajšati simptome. Kirurški poseg za zdravljenje raka jajčnikov/jajcevodov/peritoneja pogosto zahteva multidisciplinarni pristop med operativnim posegom in neposredno po njem ter zahteva specialno znanje in izkušnje ne samo kirurga, ki izvaja poseg, ampak tudi preostale kirurške ekipe. Centralizacija zdravljenja je tako smotrna s strokovnega stališča (dokazano boljše preživetje, če se ženska zdravi v ustreznem centru) kot tudi organizacijskega ter finančnega stališča. Pred kakršnimkoli operativnim posegom pri ženski, ki ima klinični, laboratorijski in slikovni sum na maligni tumor jajčnikov/jajcevodov/peritoneja ali ga

ni mogoče izključiti, je potrebna predoperativna predstavitvev na ginekološko-onkološkem konziliju. Zelo pomembni so tudi predoperativno svetovanje ženski, predstavitvev vseh možnosti pristopa k zdravljenju in aktivno soodločanje ženske pred začetkom zdravljenja.

V Evropi najpomembnejši organizaciji, ki obravnavata zdravljenje malignih tumorjev jajčnikov/jajcevodov/peritoneja, sta ESGO in ESMO, ki sta izdali skupen konsenz s priporočili za zdravljenje teh tumorjev. Dodatno je ESGO izdal priporočila za kazalnike kakovosti, ki naj jih izpolnjuje center, ki zdravi ženske z napredovalim rakom jajčnikov/jajcevodov/peritoneja, ter priporočila za celostno perioperativno skrb za ženske s to patologijo. Konsenz v Sloveniji za to področje je, da se kar najbolj sledi priporočilom krovnih evropskih organizacij.

Slika 3: Naključno odkrit rak s predhodno operacijo.



* Zamejitvena ali »staging« operacija je operacija za določitev razširitve bolezni.

5.1. PRIMARNO KIRURŠKO ZDRAVLJENJE RAKA JAJČNIKOV, JAJCEVODOV IN PRIMARNEGA PERITONEALNEGA SEROZNEGA RAKA V SLOVENIJI

5.1.1. RAK JAJČNIKOV TIPA I (SEROZNI KARCINOMI NIZKE STOPNJE MALIGNOSTI, ENDOMETRIOIDNI KARCINOMI NIZKE STOPNJE MALIGNOSTI, MUCINOZNI KARCINOM, SVETLOCELIČNI KARCINOM IN MALIGNI BRENNERJEV TUMORJ TER MEJNO MALIGNI (ATIPIČNI PROLIFERATIVNI) TUMORJI JAJČNIKOV.

Rak jajčnikov tipa I se patogenetsko, imunohistokemično ter molekularno genetsko povsem razlikuje od raka jajčnikov/jajcevodov/peritoneja tipa II (serozni karcinom visoke stopnje malignosti). Zato se tudi klinično ti tumorji obnašajo drugače. Pri raku jajčnikov tipa I in mejno malignih tumorjih jajčnikov, ki so njihova predrakava sprememba, je pričakovati, da bo tumor ob postavitvi diagnoze najverjetneje omejen na jajčnik, pri seroznih podtipih v 50 % na oba jajčnika. Okoli 70 % teh tumorjev bo torej ob postavitvi diagnoze v stadiju I, pri drugih bodo zasevki najpogosteje prisotni v obliki invazivnih implantov na površini peritoneja ali omentuma. Zajetost retroperitonealnih bezgavk je redka (nad 10 % za serozni karcinom nizke stopnje malignosti in pod 2 % za endometrioidni karcinom nizke stopnje malignosti in ekspanzivni mucinozni karcinom). Ti tumorji rastejo počasi in imajo odlično prognozo (75 % petletno preživetje in 70 % 10-letno). So slabo občutljivi za sistemsko zdravljenje s kemoterapijo. Praviloma se zdravijo kirurško, s popolno odstranitvijo vseh vidnih tumorjev, nekateri pa so tudi hormonsko odvisni (npr. serozni in endometrioidni karcinom nizke stopnje malignosti in delno tudi mucinozni) (Slika 4). Ker imajo odlično prognozo in navadno počasen potek, pride v poštev pred zdravljenjem posvet o ohranitvi reproduktivne sposobnosti, če zbolí ženska v rodni dobi in si želi tovrstno zdravljenje.

Praviloma se poseg načrtuje prek laparotomije, pri kateri je nižja verjetnost kirurškega razlitja tumorja in večja verjetnost celovitega posega za postavitve stadija. Celovit poseg za postavitev stadija zajema odstranitev obeh adneksov in maternice,

peritonealne izpirke, peritonealne biopsije, omentektomijo (vsaj infrakolično) in odstranitev pelvičnih in paraaortnih bezgavk do ravni renalnih žil. Vendar pa, glede na naravo tumorjev, pride v poštev tudi pristop prek laparoskopije, če izkušen kirurg oceni, da je verjetnost razlitja tumorja majhna in da se lahko izvede celovit poseg za postavitev stadija.

Pri teh tumorjih pogosto prihaja v poštev hitra medoperativna diagnostika z zmrzlim rezom, še posebej v primerih, ko je ženska v pomenopavzi ali ko ni želje in/ali varne možnosti ohranitve reproduktivne sposobnosti pri mlajših ženskah. Tako se v enem samem posegu lahko izvede celovit poseg za postavitev stadija. Hitra medoperativna diagnostika je seveda smiselna ob tumorjih, slikovno in klinično omejenih na jajčnik. Smiselno jo je načrtovati vnaprej na predoperativnem ginekološko-onkološkem konziliju in se z obolelo žensko vnaprej dogovoriti o obsegu načrtovane operacije ter jo aktivno vključiti v odločitev. Pred posegom je treba razložiti, da izvid hitre medoperativne diagnostike ni dokončen izvid in se lahko pomembno razlikuje od končnega izvida.

Če tumor iz te skupine najdemo naključno pri operativnem posegu zaradi tumorja, ki je predoperativno ocenjen kot benigni, svetujemo ponovni poseg za postavitev stadija. Potreben je poseg za postavitev stadija z oceno peritonealnih površin in omentuma. Ponovni poseg samo za odstranitev bezgavk (če so bili peritonealne površine in omentum že biopsirani) pa ni vedno nujen, če bezgavke na slikovnih preiskavah niso zajete in njihov status ne bi spremenil odločitve o nadaljnjem zdravljenju. Ta odločitev mora biti individualna, sprejeta na ginekološko-onkološkem konziliju, ob aktivnem soodločanju ženske, saj ni nujno, da bi ponovni poseg spremenil odločitev o nadaljnjem zdravljenju ali vrsti sledenja, lahko pa je povezan z višjo obolevnostjo in zapleti.

Mejno maligni tumorji so predrakava sprememba invazivnih rakov jajčnikov tipa I. Imajo odlično prognozo, rastejo počasi in se redko ponovijo. Ponovijo se praviloma v obliki neinvazivne bolezni in le v okoli 1 % v obliki invazivne (pogosteje pri mucinoznem tipu). Tudi ponovitev bolezni je visoko ozdravljiva s kirurškim posegom, zato je njihovo kirurško zdravljenje lahko

individualizirano in pride v poštevanj manj radikalen pristop pri želji po ohranitvi reproduktivne sposobnosti ter ohranitvi hormonskega statusa.

Priporočila, povzeta po konsenzu ESGO-ESMO, za invazivni zgodnji rak jajčnikov (ki je praviloma tip I):

1. Laparotomija je standardni pristop h kirurškemu zdravljenju. Individualno v določenih okoliščinah se lahko poseg za postavitev stadija izvede tudi laparoskopsko. Ne glede na vrsto vstopa v trebušno votlino je potreben maksimalen trud, da se tumor ne razlije v trebušno votlino.
2. Pri invazivnih tumorjih, ugotovljenih naključno po posegu zaradi tumorja, predoperativno ocenjenega kot benignega, svetujemo ponovni poseg za postavitev stadija s poudarkom na oceni prisotnosti zasevkov na peritoneju in omentumu.
3. Standardni poseg za postavitev stadija zajema odstranitev obeh adneksov in maternice, izpirke peritoneja, biopsije peritoneja, omentektomijo (vsaj infrakolično) ter odstranitev retroperitonealnih bezgavk (pelvičnih in paraaortnih do ravni renalnih žil).

Priporočila, povzeta po konsenzu ESGO-ESMO za mejno maligne tumorje:

1. Standardno zdravljenje mejno malignih tumorjev je kirurško z odstranitvijo vseh vidnih tumorjev in kirurško s postavitvijo stadija bolezn (histerektomija z obojestransko adneksotomijo, omentektomija, peritonealni izpirki in peritonealne biopsije). Ne svetuje se odstranitev retroperitonealnih bezgavk, razen če so slikovno ali klinično sumljive.
2. Standardni kirurški poseg je prek laparotomije, se pa lahko izvede laparoskopsko, če izkušen kirurg oceni, da je verjetnost razlitja tumorja minimalna ter lahko opravi celoten poseg za postavitev stadija.
3. Pri mladih ženskah je sprejemljiv pristop z odstranitvijo samo tumorja in ohranitvijo jajčnika (ob tem, da se naredi postavitev stadija na peritonealnih površinah). Pri mucinoznih mejno malignih tumorjih se svetuje adneksotomija (enostranska). Ohranitev jajčnikov in maternice je možna tudi pri višjih stadijih mejno malignih tumorjev. Pred kirurškim zdravljenjem se svetuje predstavitev na ginekološko-onkološkem konziliju ter specialistu reproduktivne medicine. Zelo pomembno je pojasnila dolžnost do ženske.

5.1.2. RAK JAJČNIKOV/JAJCEVODOV/PERITONEJA TIPA II – SEROZNI KARCINOM VISOKE STOPNJE MALIGNOSTI

Rak jajčnikov/jajcevodov/peritoneja, serozni, z visoko stopnjo malignosti, je praviloma razsejan ob postavitvi diagnoze. Predrakava sprememba je STIC (angl. serous tubal intraepithelial carcinoma) na sluznici jajcevoda. Zgodaj ob maligni alteraciji se maligne celice razširijo na sosednje organe in po peritonealnih površinah ter v retroperitonealne bezgavke ob ovarijski arteriji in veni. Po pogostosti sledi karcinoma na plevri, parenhimski zasevki v jetrih in pljučih. Prognoza je pomembno slabša kot pri tumorjih tipa I (petletno preživetje med 30 in 40 %).

Osnovno zdravljenje zajema kirurško zdravljenje z odstranitvijo vseh vidnih tumorjev ter sistemsko zdravljenje s kemoterapijo in drugimi oblikami sistemskega zdravljenja (Slika 4). Navadno je to povezano z obsežnimi operativnimi posegi. Operativni poseg se lahko naredi kot prvi korak pri zdravljenju, lahko pa kot odloženi poseg po predoperativni sistemski terapiji (kemoterapija). Trenutno imamo rezultate dveh velikih raziskav (CHORUS

in SCORPION), ki zaključujeta, da odložen operativni poseg ni inferioren primarni operaciji v onkološkem izhodu, je pa lahko povezan z manj med- in pooperativnimi zapleti ter obolevnostjo. Odločitev o vrstnem redu zdravljenja lahko temelji na točkovnih sistemih (na primer AGO) ali na izvidu predoperativne diagnostične laparoskopije (glej poglavje o diagnostiki).

Osnovni pristop h kirurškemu posegu je prek laparotomije. Standardno odstranimo maternico, oboje adneks, omentum, retroperitonealne bezgavke do renalnih žil oziroma vse makroskopsko vidne tumorje (kar je lahko povezano z resekcijo dela črevesa, delno odstranitvijo jeter, odstranitvijo vranice, obsežnim posegom v retroperitoneju, lahko tudi v prsnem košu). Če je bolezen jasno razširjena v trebušni votlini, slikovno in klinično negativnih retroperitonealnih bezgavk ni treba odstranjevati, odstranimo pa klinično sumljive.

Najpomembnejši neodvisni prognostični dejavnik je popolna odstranitev vseh vidnih tumorjev, kar je povezano z obsežnim operativnim posegom in s tem visokim tveganjem za med- in pooperativne zaplete in obolevnost. Poseg pogosto zahteva od kirurga posebna znanja in izkušnje, ki niso del standardnega učenja v času specializacije ginekologije in porodništva. Prav tako zahteva prisotnost kirurgov drugih specialnosti, ki imajo posebna znanja (abdominalni kirurg z dodatnim subspecialnim znanjem operiranja v zgornjem abdomnu, urolog z dodatnim znanjem radikalnih onkoloških posegov in reševanja težjih uroloških zapletov, žilni kirurg, torakalni kirurg). Ti kirurgi so tudi člani predoperativnega konzilija, ko je to potrebno. Prav tako mora biti na voljo dodatno izkušena anesteziološka ekipa za vodenje žensk z obsežno maligno boleznijo. Vsi ti člani ekipe, pa tudi specializirane medicinske sestre, transfuzijska služba, patološka služba, fizioterapija in dostop do intenzivne terapije najvišje ravni, morajo biti na voljo v centru, ki kirurško zdravi napredovali rak jajčnikov/jajcevodov/peritoneja. Izjemnega pomena je prospektivno zbiranje kazalnikov kakovosti in njihova analiza. Kirurško zdravljenje v centrih, ki teh zahtev ne izpolnjujejo, je povezano s slabšim preživetjem žensk in je zato strokovno neustrezno.

Posebne pomena je ustrezna perioperativna obravnava žensk, s katero se kar najbolj zniža obseg negativnega stresa organizma kot reakcije na obsežen operativni poseg. Natančna priporočila so zapisana v priporočilih ESGO za perioperativno obravnavo žensk z napredovalim rakom jajčnikov/jajcevodov/peritoneja, pri katerih načrtujemo obsežen operativni poseg. V osnovi ta priporočila sledijo spoznanjem raziskav in ukrepov, znanih pod imenom »kirurgija s pospešenim okrevanjem« (angl. ERAS), in se od klasične perioperativne obravnave razlikuje predvsem v odsotnosti ukrepov, ki povečajo stresni odziv organizma in s tem obolevnost po posegu, niso pa povezani s koristmi (dolgotrajno predoperativno stradanje, rutinsko predoperativno mehansko čiščenje črevesa, dolgotrajno pooperativno stradanje, neustrezna protibolečinska terapija in terapija za zmanjševanje pooperativne slabosti, nekritična uporaba drenov in katetrov, neustrezna antibiotična in antitrombotična profilaksa in drugo).

Priporočila, povzeta po naštetih dokumentih evropskih krovnih organizacij:

1. Standardno kirurško zdravljenje napredovelega raka jajčnikov je prek laparotomije in zajema popolno odstranitev vseh makroskopsko vidnih tumorjev.
2. Izbor bolnic za primarni kirurški poseg ali za odložen kirurški poseg se naredi na predoperativnem ginekološko-onkološkem konziliju, kjer se načrtuje in predvideva obsežnost posega. Najpomembnejši cilj operativnega posega je odstranitev vseh vidnih tumorjev. Če je možna, ob sprejemljivem tveganju za med- in pooperativne zaplete in

obolevnost, ima prednost primarna operacija. Za odločitev je pomembna celostna klinična slika (tudi pridružena obolenja, krhkost ženske, pričakovana življenjska doba, simptomi). Več o diagnostiki v posebnem poglavju.

3. Center, kjer se zdravijo ženske z napredujočim rakom jajčnikov/jajcevodov/peritoneja, naj kar najbolj sledi kazalnikom kakovosti krovne evropske organizacije ESGO.
4. Ženske, ki so operirane zaradi napredujočega raka jajčnikov/jajcevodov/peritoneja, naj se vedijo v skladu s sodobnimi priporočili za pred-, med- in pooperativno obravnavo, ki znižujejo verjetnost zapletov in pooperativno obolevnost.
5. Ženske s seroznim karcinomom jajčnikov/jajcevodov/peritoneja, tudi v omejenem stadiju, načeloma niso primerne za ohranitev reproduktivne sposobnosti. Odločitve in posvet o tem morajo biti izrazito individualizirani in sprejeti s širokim konsenzom ginekološko-onkološkega konzilija, vključno s specialistom reproduktivne medicine.

5.2. KIRURŠKO ZDRAVLJENJE PONOVIŠKE RAKA JAJČNIKOV/JAJCEVODOV/PERITONEJA

5.2.1. RADIKALNO KIRURŠKO ZDRAVLJENJE PONOVIŠKE BOLEZNI

Kot pri primarnem zdravljenju je tudi za odločitev o kirurškem zdravljenju ponovitve raka pomemben tip tumorja. Rake tipa I, ki so navadno počasi rastoči in slabo odzivni na sistemsko zdravljenje, navadno tudi ob ponovitvi zdravimo kirurško. Kirurško zdravljenje ima torej prednost, če je le izvedljivo. Še posebej to velja za mejno maligne tumorje in še posebej za ženske, pri katerih smo pri prvem zdravljenju ohranili reproduktivno sposobnost. Kirurško zdravljenje v teh situacijah je praviloma prek laparotomije in za odstranitev vseh vidnih tumorjev. Pri vsaki ženski mora biti predoperativno narejena ustreznna slikovna diagnostika, če je potrebno in izvedljivo, tudi predoperativna biopsija s histološko potrditvijo (Slika 5). Bolnica mora biti predstavljena na ginekološko-onkološkem konziliju.

Pri rakih tipa II (primarni serozni karcinomi visoke stopnje malignosti) pa je odločitev o ponovnem radikalnem operativnem posegu (sekundarna operacija za odstranitev vseh vidnih tumorjev) težja. Zadnja objavljena prospektivna raziskava DESKTOP III je sicer pokazala, da je v določenih okoliščinah tudi sekundarni poseg lahko povezan z boljšim onkološkim izidom (preživetjem brez ponovitve tumorja in celokupnim preživetjem), mora pa poseg biti brez makroskopskega ostanka tumorja. Osnovni kriteriji, ki so v tej raziskavi bili povezani z boljšim izidom, so: ponovitev bolezni več kot šest mesecev po zadnji kemoterapiji s preparati platine, pozitiven točkovnik AGO (dobro splošno stanje zmogljivosti, primarni poseg je bil brez makroskopskega ostanka tumorja, ni več kot 500 mL ascitesa), odsotnost miliarne karcinoze oziroma neoperabilnih zasevkov na slikovni diagnostiki, odsotnost jasnih kontraindikacij za obsežen operativni poseg (pridružena obolenja, predhodni hudi pooperativni zapleti). Odločitev mora biti narejena individualno in na ginekološko-onkološkem konziliju, ob aktivni vključitvi ženske v odločanje.

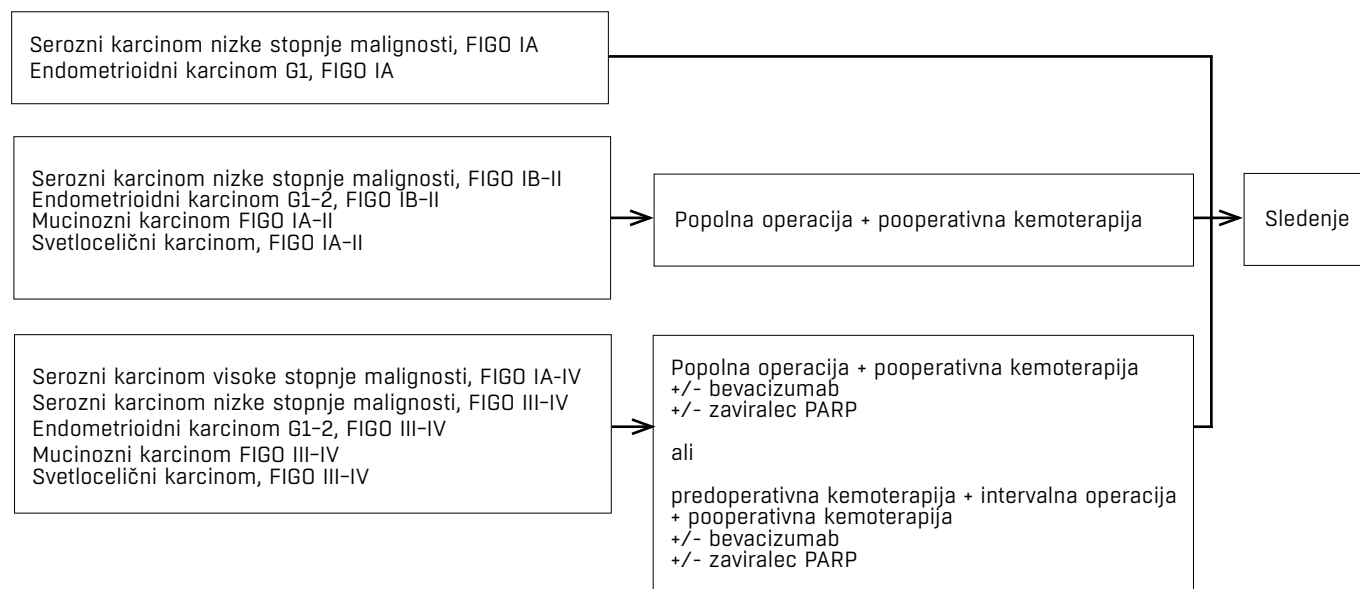
Priporočila, povzeta po konsenzu ESGO-ESMO:

1. Popolna odstranitev tumorja(ev) pri prvi ponovitvi raka jajčnikov/jajcevodov/peritoneja je možna. Pri nekaterih tipih raka je najboljša oblika zdravljenja. Pri seroznih karcinomih visoke stopnje malignosti pa je lahko pri dobro izbranih primerih povezana z boljšim preživetjem.
2. Radikalni kirurški posegi pri drugi in poznejših ponovitvah bolezni pridejo v poštev le v redkih, dobro izbranih primerih, v visoko specializiranem centru.

5.2.2. PALIATIVNO KIRURŠKO ZDRAVLJENJE

Najpogostejše bolezensko stanje v paliativnem obdobju napredujočega raka jajčnikov/jajcevodov/peritoneja je pojav malignega ileusa. Obravnava malignega ileusa v teh okoliščinah mora biti v centrih, kjer je prisoten tim, ki se ukvarja z zdravljenjem raka jajčnikov/jajcevodov/peritoneja. Obravnava je namreč zahtevna in multidisciplinarna. Urgentni operativni poseg namreč ni

Slika 4: Zdravljenje glede na patohistološki podtip in stadij.



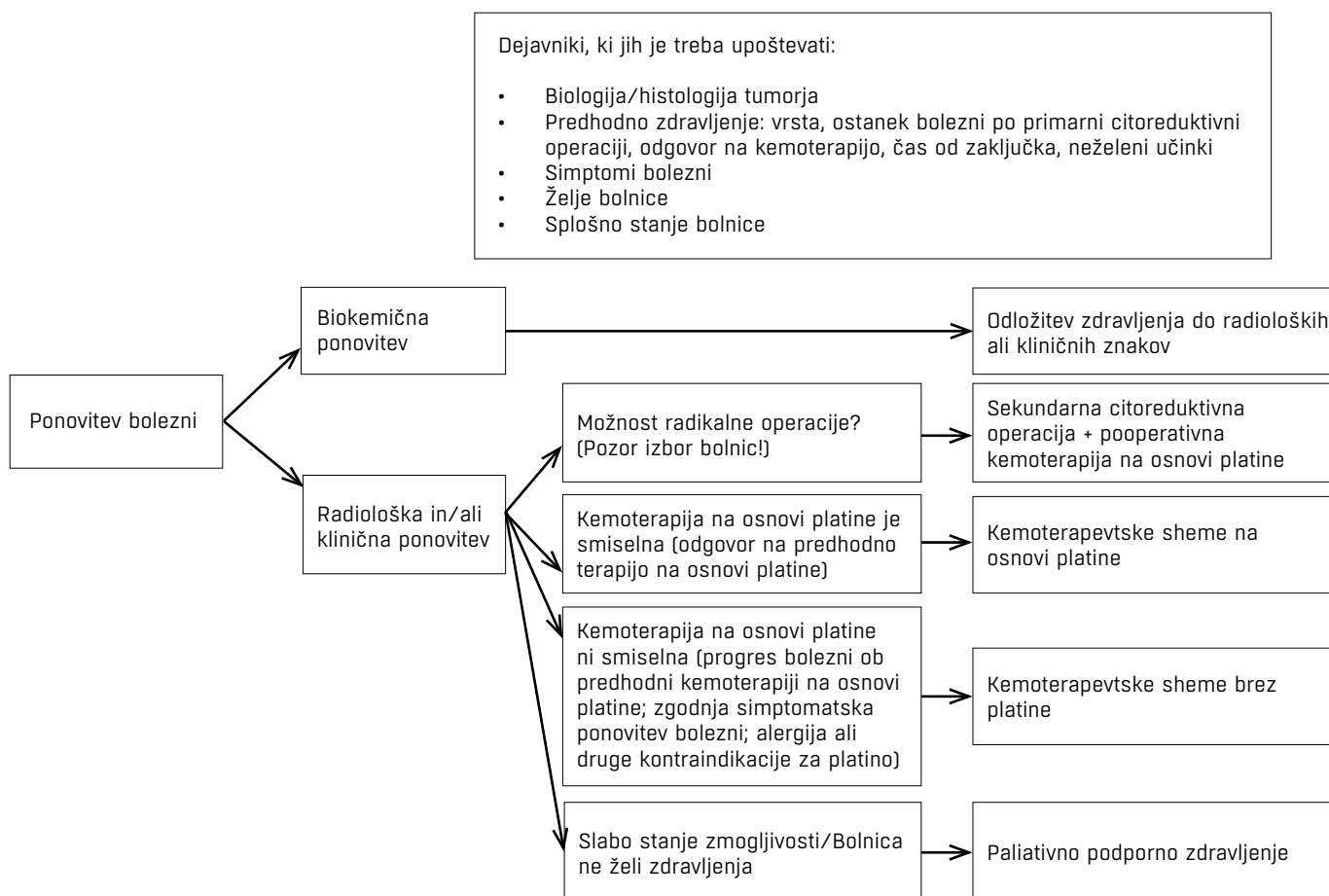
nujno povezan z dobrobitjo oziroma je lahko povezan s krajšim preživetjem in nižjo kakovostjo življenja kot konzervativni pristop. Odločitev mora tako biti multidisciplinarna, sodelovati morajo zdravniki, ki dobro poznajo osnovno bolezen (ginekološki onkolog, internistični onkolog, specialist abdominalni kirurg, anesteziolog), ter specialist paliativne medicine. Razmislek o kirurškem posegu pride v poštev, kadar je ženska v dobri splošni kondiciji, nima pridruženih bolezni, slikovno pa gre najverjetneje za lokalizirano oviro, ki povzroča mehanski ileus na enem mestu. Prav tako so pomembni klinični in laboratorijski izvidi, ki kažejo na splošno stanje ženske, kot so kaheksija, nizke vrednosti albuminov, visoke vrednosti C reaktivnega proteina (CRP), obsežen ascites. Operativni posegi so lahko povezani z visoko verjetnostjo ponovitve malignega ileusa, neizvedljivostjo posega zaradi obsežne karcinoze, hudimi kirurškimi zapleti, sepso, bolečinami. Individualno pri posameznicah pride v poštev tudi vstavitev stentov (požiralnik, rektum). Konzervativni pristop zajema zdravila v obliki podkožnih injekcij ali elasto-

mernih črpalk, ki vsebujejo kortikosteroide, opioidne analgetike, spazmolitike, podkožne infuzije fiziološke raztopine. Svetuje se svetovanje glede prehranjevanja. Odsvetujemo intravenozno prehranjevanje in dolgotrajno antibiotično terapijo, če ne gre za reverzibilno stanje in ni načrtovan operativni poseg.

Priporočilo, povzeto po konsenzu ESGO-ESMO:

1. Maligni ileus naj se obravnava izrazito individualno in celostno. Najpomembnejša je zagotovitev najvišje možne kakovosti življenja. Operativni posegi imajo omejeno vrednost, odločitev mora biti individualna in multidisciplinarna ter obvezno ob sodelovanju bolnice. Najpomembnejši je dober paliativni pristop.

Slika 5: Ponovitev bolezni.



6. SISTEMSKO ZDRAVLJENJE RAKA JAJČNIKOV, JAJCEVODOV IN PRIMARNEGA PERITONEALNEGA SEROZNEGA RAKA V SLOVENIJI

Epitelijski rak jajčnikov, jajcevodov in PPSC imajo enak kliničen potek in enako sistemsko zdravljenje, zato so vsi obravnavani enako. Sistemsko zdravljenje pri epiteljskem raku jajčnikov, jajcevodov in PPSC uporabljamo v sklopu primarnega zdravljenja ali pri zdravljenju ponovitve bolezni (Slika 6).

Slika 6: Sistemsko zdravljenje.

<p>KEMOTERAPIJA</p> <ul style="list-style-type: none"> Pooperativna (adjuvantna): <ul style="list-style-type: none"> Paklitaksel 175 mg/m² + karboplatin AUC 6 (6 ciklusov na 3 tedne) – standardno zdravljenje Paklitaksel 60 mg/m² + karboplatin AUC 2 (18 ciklusov na 1 teden) – predvsem pri starejših in bolnicah v slabšem stanju zmogljivosti Karboplatin AUC 5 (6 ciklusov na 3 tedne) – pri bolnicah v slabem stanju zmogljivosti, ki niso sposobne za kombinacijo citostatikov PLD 30 mg/m² + karboplatin AUC 5 (6 ciklusov na 4 tedne) – alternativna možnost pri bolnicah, ki niso primerne za paklitaksel Predoperativna (neoadjuvantna) – pri stadiju III/IV pri bolnicah, ki niso kandidatke za optimalno citoredukcijo <ul style="list-style-type: none"> sheme enake kot pri pooperativni kemoterapiji po 3–6 ciklusih ocena operabilnosti, nato intervalna citoreduktivna operacija po intervalni citoredukciji 3–4 ciklusi pooperativne kemoterapije Paliativna kemoterapija: če citoreduktivna operacija ne pride v poštev <ul style="list-style-type: none"> sheme enake kot pri pooperativni kemoterapiji
<p>TARČNA ZDRAVILA</p> <ul style="list-style-type: none"> Bevacizumab: <ul style="list-style-type: none"> možnost pri stadiju IIIB, IIIC ali IV sočasno s kemoterapijo in kot vzdrževalno zdravljenje v monoterapiji po koncu zdravljenja s kemoterapijo (ne glede na mutacijo v genu BRCA 1/2) pri bolnicah z mutacijo BRCA 1/2 ali okvaro homologne rekombinacije lahko v kombinaciji z vzdrževalnim zdravljenjem z olaparibom (financiranje kombiniranega zdravljenja s strani ZZSZ še ni odobreno) Olaparib: <ul style="list-style-type: none"> možnost pri stadiju III ali IV vzdrževalno zdravljenje v monoterapiji pri bolnicah z rakom visoke stopnje malignosti, ki so v popolnem ali delnem odzivu po zaključeni prvi liniji kemoterapije na osnovi platine (le bolnice z mutacijo v genu BRCA 1/2) Niraparib: <ul style="list-style-type: none"> možnost pri stadiju III ali IV vzdrževalno zdravljenje v monoterapiji pri bolnicah z rakom visoke stopnje malignosti, ki so v popolnem ali delnem odzivu po zaključeni prvi liniji kemoterapije na osnovi platine (ne glede na mutacijo v genu BRCA 1/2)
<p>HIPEC (angl. heated intraperitoneal chemotherapy)</p> <ul style="list-style-type: none"> Le izjemoma oz. v sklopu klinične raziskave

6.1. PRIMARNO SISTEMSKO ZDRAVLJENJE RAKA JAJČNIKOV, JAJCEVODOV IN PRIMARNEGA PERITONEALNEGA SEROZNEGA RAKA V SLOVENIJI

V Tabeli 2 prikazujemo citostatske sheme, ki jih uporabljamo v primarnem zdravljenju raka jajčnikov, jajcevodov ali PPSC. Priporočeno je zdravljenje s shemami na osnovi platine.

Pooperativno sistemsko zdravljenje

Pooperativno sistemsko zdravljenje se priporoča pri večini bolnic z epiteljskim rakom jajčnikov, izjema so karcinomi nizke stopnje malignosti, stadija FIGO IA. Priporočena je kombinirana kemoterapija na osnovi platine (karboplatin, cisplatin) in paklitaksel. Izkazalo se je, da je uporaba karboplatina ali cisplatina po učinkovitosti enakovredna, vendar so neželeni učinki zdravljenja različni. Pri cisplatinu je več slabosti, nevrotoksičnosti, ledvične toksičnosti, anemije, pri karboplatinu pa se večkrat pojavljata trombocitopenija in granulocitopenija.

Kontraindikacije za kombinacijo paklitaksel in karboplatina so slabo splošno stanje zmogljivosti (PS \geq 3 po svetovni zdravstveni organizaciji (WHO)), po- membna pridružena obolenja (srčno popuščanje, ishemična bolezen srca, nevropatija itd.), neobvladljivi

va preobčutljivost za zdravila, visoka starost bolnic. Kot alternativa paklitakselu se lahko uporabi PLD, ki pa ima dokazano več hemato- loške in kožne toksičnosti ter stomatitisa, manj pa nevrotoksičnosti in alopecij.

Pri bolnicah s slabšim stanjem zmogljivosti, pridruženimi obolenji in visoko starostjo je pričakovati, da bodo težko prenašale kombinirano sistemsko zdravljenje v polnih tritedenskih odmerkih in je manj verjetno, da bodo zdravljenje tudi ustrezno zaključile. V tem primeru lahko uporabimo tedensko obliko kombiniranega zdravljenja po shemi paklitaksel – karboplatin ali pa karboplatin v monoterapiji.

Intraperitonealna kemoterapija ali HIPEC (*angl. heated intraperitoneal chemotherapy*) ni del standardnega zdravljenja, uporablja se le izjemoma.

Predoperativno sistemsko zdravljenje

Rak jajčnikov je pogosto odkrit v napredovalem stadiju (FIGO IIC in IV). Če radikalno operativno zdravljenje po mnenju kirurga ni možno oziroma bolnice niso sposobne za kirurško

Tabela 2: Primarno sistemsko zdravljenje raka jajčnikov, jajcevodov ali PPSC

Primarno sistemsko zdravljenje	Sheme citostatikov	Dolžina kroga	Število krogov
	Paklitaksel 175 mg/m ² + karboplatin AUC 6	3 tedne	6
	Paklitaksel 60 mg/m ² + karboplatin AUC 2	1 teden	18
	Karboplatin AUC 5	3 tedne	6
Alternativno			
	PLD 30 mg/m ² + karboplatin AUC 5	4 tedne	6

PLD – pegiliran liposomalni doksorubicin; AUC – area under a curve

zdravljenje, prihaja v poštev zdravljenje s predoperativno kemoterapijo. Namen predoperativnega zdravljenja je izboljšanje stanja bolnice oziroma klinični odgovor, ki bi povečal verjetnost radikalnega operativnega posega.

Opravljenih je bilo več prospektivnih raziskav, pri katerih so bolnice z napredovalim rakom jajčnikov, jajcevodov ali PPSC stadija FIGO III ali IV in primarno inoperabilnim tumorjem prejele 3–4 kroge predoperativne kemoterapije. Nato so sledili intervalna operacija za maksimalno citoredukcijo in pooperativno še 3–4 krogi sistemskega zdravljenja. Izkazalo se je, da zdravljenje s predoperativno kemoterapijo ni inferiorno v primerjavi s primarno kirurgijo. Pri bolnicah, ki so bile zdravljene s predoperativno kemoterapijo, je bilo celo manj zapletov v pooperativnem obdobju.

V predoperativnem zdravljenju je priporočena uporaba citotatskih shem na osnovi platine, enako kot v pooperativnem zdravljenju (Tabela 2). Svetuje se 3–6 krogov predoperativnega zdravljenja, pooperativno pa še dodatno 3–4 kroge.

Vzdrževalno zdravljenje

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

Bevacizumab

Bevacizumab je tarčno zdravilo (monoklonsko protitelo), ki deluje kot zaviralec vaskularnega endotelnega rastnega dejavnika (*angl. vascular endothelial growth factor, VEGF*). Bevacizumab lahko priključimo standardni kemoterapiji (od drugega kroga) in nadaljujemo kot vzdrževalno zdravljenje po zaključeni kemoterapiji. Bevacizumab apliciramo intravensko vsake tri tedne, priporočen odmerek je 15 mg/kg, trajanje vzdrževalnega zdravljenja je 15 mesecev.

Zaviralci PARP

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

Niraparib je drugi zaviralec PARP, ki je registriran kot monoterapija za vzdrževalno zdravljenje pri bolnicah z napredovalim epiteljskim rakom jajčnikov, jajcevodov ali PPSC visoke stopnje malignosti z mutacijo gena BRCA 1/2 ali brez nje z delnim ali popolnim odgovorom po zaključeni prvi liniji kemoterapije na osnovi platine. Niraparib je peroralno zdravilo v obliki kapsul (kapsule 100 mg). Priporočen začetni dnevni odmerek nirapariba je 200 mg ali 300 mg v enem odmerku, trajanje vzdrževalnega zdravljenja je 36 mesecev.

Registrirano je tudi kombinirano vzdrževalno zdravljenje z bevacizumabom in olaparibom pri bolnicah z okvaro homologne rekombinacije (*angl. homologous recombination deficiency, HRD*),

opredeljeno z mutacijo gena BRCA 1/2 in/ali genomsko nestabilnostjo, z delnim ali popolnim odgovorom po zaključeni prvi liniji kemoterapije na osnovi platine.

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

6.2. SISTEMSKO ZDRAVLJENJE PONOVIŠE RAKA JAJČNIKOV, JAJCEVODOV IN PRIMARNEGA PERITONEALNEGA SEROZNEGA RAKA V SLOVENIJI

Sistemsko zdravljenje predstavlja temeljno zdravljenje makroskopsko vidne ponovitve bolezni (z UZ, CT, rentgenom (RTG) ali s kliničnim pregledom). V preteklosti so se o vrsti sistemskega zdravljenja odločali predvsem na osnovi arbitrarno določenih časovnih intervalov od zaključka predhodnega sistemskega zdravljenja do ponovitve bolezni, t. i. intervala brez platine. Zaradi številnih pomanjkljivosti se strogo časovno opredeljena definicija občutljivosti oz. odpornosti bolezni na platino v zadnjih letih opušča. Bolnicam brez preobčutljivosti ali drugih kontraindikacij ob napredovanju bolezni ponudimo zdravljenje na osnovi platine, če ni prišlo do napredovanja bolezni med predhodnim zdravljenjem na osnovi platine ali zgođnje simptomatske ponovitve bolezni zelo hitro po zaključku predhodnega zdravljenja na osnovi platine. Navadno uporabljamo karboplatin v kombinaciji s PLD, gemcitabinom, paklitakselom ali karboplatin v monoterapiji. Če iz zgoraj opisanih razlogov zdravljenje na osnovi platine ni več mogoče, priporočamo monoterapijo z drugimi citostatiki. Prognoza bolezni je pri teh bolnicah slabša. V Tabeli 3 so prikazane sheme sistemskega zdravljenja, ki jih uporabljamo pri zdravljenju ponovitve bolezni.

V obeh skupinah bolnic lahko kemoterapiji dodamo bevacizumab, če ga bolnica še ni prejela med predhodnim zdravljenjem in če za tovrstno zdravljenje ni kontraindikacij.

Če bolnica v predhodnem zdravljenju še ni prejela zaviralca PARP, ga lahko v primeru ponovitve bolezni uporabimo kot vzdrževalno zdravljenje po delnem ali popolnem odgovoru na kemoterapijo na osnovi platine ali kot monoterapijo. Olaparib, niraparib in rukaparib so registrirani za vzdrževalno zdravljenje odraslih bolnic, pri katerih se je ponovil epiteljski rak jajčnikov, jajcevodov ali PPSC visoke stopnje malignosti z delnim ali popolnim odgovorom na kemoterapijo na osnovi platine. Rukaparib je poleg tega registriran kot monoterapija za zdravljenje ponovitve epiteljskega raka jajčnikov, jajcevodov ali PPSC visoke stopnje malignosti z zarodno ali somatsko mutacijo gena BRCA 1/2 za bolnice po dveh ali več linijah zdravljenja s kemoterapijo na osnovi platine in z nezmožnostjo nadaljnjega zdravljenja s kemoterapijo na osnovi platine.

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

Zdravljenja z rukaparibom v Sloveniji za zdaj ni odobril ZZZS.

V zelo redkih primerih tumorjev s prisotno fuzijo gena nevrotropne receptorske tirozin kinaze (NTRK) ob izčrpanih standardnih možnostih zdravljenja pride v poštev tarčno zdravljenje z zdraviloma entrektinib ali larotrektrinib.

Intraperitonealna kemoterapija in HIPEC

Zaradi toksičnosti in nasprotujočih si rezultatov raziskav rutinska uporaba teh pristopov zunaj kliničnih raziskav ni priporočena.

7. OBSEVANJE PRI ZDRAVLJENJU RAKA JAJČNIKOV, JAJCEVODOV IN PRIMARNEGA PERITONEALNEGA SEROZNEGA RAKA V SLOVENIJI

Vloga obsevanja pri zdravljenju raka jajčnikov, jajcevodov in PPSC se je v zadnjih desetletjih zelo spremenila. V preteklosti se je zdravljenje z obsevanjem uporabljalo kot dopolnilno obsevanje celega trebuha in medenice. Danes sta najpogostejši indikaciji paliativno obsevanje ter ciljano obsevanje z veliko dozo ob jasno omejeni ponovitvi bolezni, tako lokalno kot sistemsko.

Dopolnilno obsevanje

Pred uvedbo učinkovitega zdravljenja s sistemsko kemoterapijo se je zdravljenje z obsevanjem uporabljalo kot dopolnilno zdravljenje z namenom uničenja mikrozasevkov po predhodnem kirurškem zdravljenju. V obsevalno polje je bilo zajeto področje celega trebuha in medenice (abdominalna kopel). Dobrobit takšnega zdravljenja je bila majhna, zdravljenje pa primerno za bolnice z majhnim bremenom bolezni po dobri kirurški citoredukciji, brez makroskopskega ostanka. Zdravljenje z obsevanjem je spremljala velika toksičnost. Od akutnih sopojavov so bili najpogostejši hematološka toksičnost (zmanjšanje kapacitete kostnega mozga), slabost, utrujenost in tudi driska. Od kroničnih stranskih učinkov pa so se pojavljali predvsem gastrointestinalni (10–15 % bolnic),

okvara jetrne funkcije in pneumonitis (do 20 % bolnic).

Z razvojem sistemske terapije se je zdravljenje z dopolnilnim obsevanjem zaradi velike toksičnosti opustilo. Poleg tega so raziskave pokazale večje število ponovitev bolezni pri obsevanih bolnicah v primerjavi s tistimi, ki so bile zdravljene z dopolnilno kemoterapijo. V 80. letih prejšnjega stoletja so obsevanje celega trebuha večinoma opustili.

Danes z modernimi obsevalnimi tehnikami lahko pri obsevanju celega trebuha in medenice dosežemo bistveno nižjo dozo na rizične organe, zato poteka več raziskav, ki vnovič ugotavljajo dobrobit takšnega zdravljenja pri izbranih bolnicah.

Paliativno obsevanje

Danes zdravljenje z obsevanjem najpogosteje uporabljamo zaradi paliative. Namen takšnega zdravljenja je lajšanje težav ob napredovali bolezni, kot so krvavitve iz nožnice, bolečina zaradi pritiska retroperitonealnih mas, kostnih zasevkov, težave zaradi možganskih zasevkov. Z obsevanjem lahko dosežemo zmanjšanje tumorske lezije in s tem zmanjšanje prisotnih težav. Glede na podatke iz raziskav je opisana zaustavitev krvavitve v 88–93 %, zmanjšanje bolečine pa pri 65–87 % bolnic, ki so paliativno obsevane.

Pri takšnem zdravljenju uporabljamo enostavne obsevalne tehnike, malo število frakcij z večjo dozo na frakcijo. Po podatkih številnih raziskav tako lahko zmanjšamo bolečino in krvavitve pri velikem deležu bolnic. Pri izbranih bolnicah z izolirano ponovitvijo bolezni v medenici lahko z intraoperativno radioterapijo dosežemo dobro lokalno kontrolo.

Obsevanje lokaliziranega ostanka ali zasevka z veliko dozo

V primeru lokaliziranega ostanka ali lokalizirane neoperabilne ponovitve bolezni prihaja v poštev obsevanje z veliko dozo. Namen takšnega zdravljenja je izboljšanje lokalne kontrole. Z obsevanjem lahko dosežemo tudi dolgotrajno lokalno kontrolo in tako vplivamo na izboljšanje preživetja.

Tabela 3: Primarno sistemsko zdravljenje raka jajčnikov, jajcevodov ali PPSC

Sistemsko zdravljenje ponovitve bolezni	Citostatske sheme	+/- bevacizumab**** +/- zaviralec PARP*****
Zdravljenje na osnovi platine je smiselno (odgovor na predhodno zdravljenje na osnovi platine)	PLD* + karboplatin paklitaksel + karboplatin gemcitabin + karboplatin karboplatin cisplatin**	
Zdravljenje na osnovi platine ni smiselno (napredovanje ob predhodnem zdravljenju na osnovi platine/zgodnja simptomatska ponovitev bolezni/alergija ali druge kontraindikacije za platino)	PLD* gemcitabin paklitaksel topotekan etopozid docetaksel ... entrektinib/larotrektrinib v primeru fuzij NTRK***	

* PLD – pegiliran liposomalni doksorubicin

** Cisplatin – izjemoma pri alergiji na karboplatin

*** NTRK – nevrotropna receptorska tirozin kinaza

**** Bevacizumab se lahko doda ob kemoterapiji in kot vzdrževalno zdravljenje, če ni kontraindikacij in ni bil dodan v primarnem oz. predhodnem zdravljenju.

***** Zaviralec PARP se lahko doda kot vzdrževalno zdravljenje, če pride do delnega ali popolnega odgovora na zdravljenje s platino, pri bolnicah, ki ga niso prejemale v primarnem oz. predhodnem zdravljenju.

Pri obsevanju uporabljamo moderne obsevalne tehnike, s katerimi lahko dosežemo veliko dozo v tumorski formaciji ob sprejemljivih stranskih učinkih zaradi obsevanja priležnih organov ali tkiv.

Stereotaktično obsevanje

Pri skrbno izbranih bolnicah z oligometastatsko boleznijo prihaja v poštev tudi zdravljenje s stereotaktičnim obsevanjem (SBRT). Do napredovanja bolezni pri večini bolnic pride zunaj obsevalnega polja. Namen SBRT je predvsem podaljšanje intervala do ponovne uvedbe sistemskega zdravljenja. Indikacijo za takšno vrsto obsevanja poda radioterapevtski kolegij. Na odločitev vplivajo velikost, število in lega zasevkov ter lega priležnih struktur. Zdravljenje je primerno za bolnice v odličnem stanju zmogljivosti z dobro omejeno boleznijo. Objavljene raziskave kažejo, da lahko pri skrbno izbranih bolnicah s takšnim zdravljenjem dosežemo dobro lokalno kontrolo bolezni (do 90 % bolnic), v posameznih primerih celo popolni odgovor (do 60 % bolnic).

Prihodnost

Poteka več raziskav, ki ugotavljajo učinek sočasne tarčne terapije ali imunoterapije in obsevanja. Prav od kombinacije teh zdravljenj pričakujemo nove priložnosti pri obravnavi bolnic.

8. SLEDENJE PO ZDRAVLJENJU RAKA JAJČNIKOV, JAJCEVODOV IN PRIMARNEGA PERITONEALNEGA SEROZNEGA RAKA V SLOVENIJI

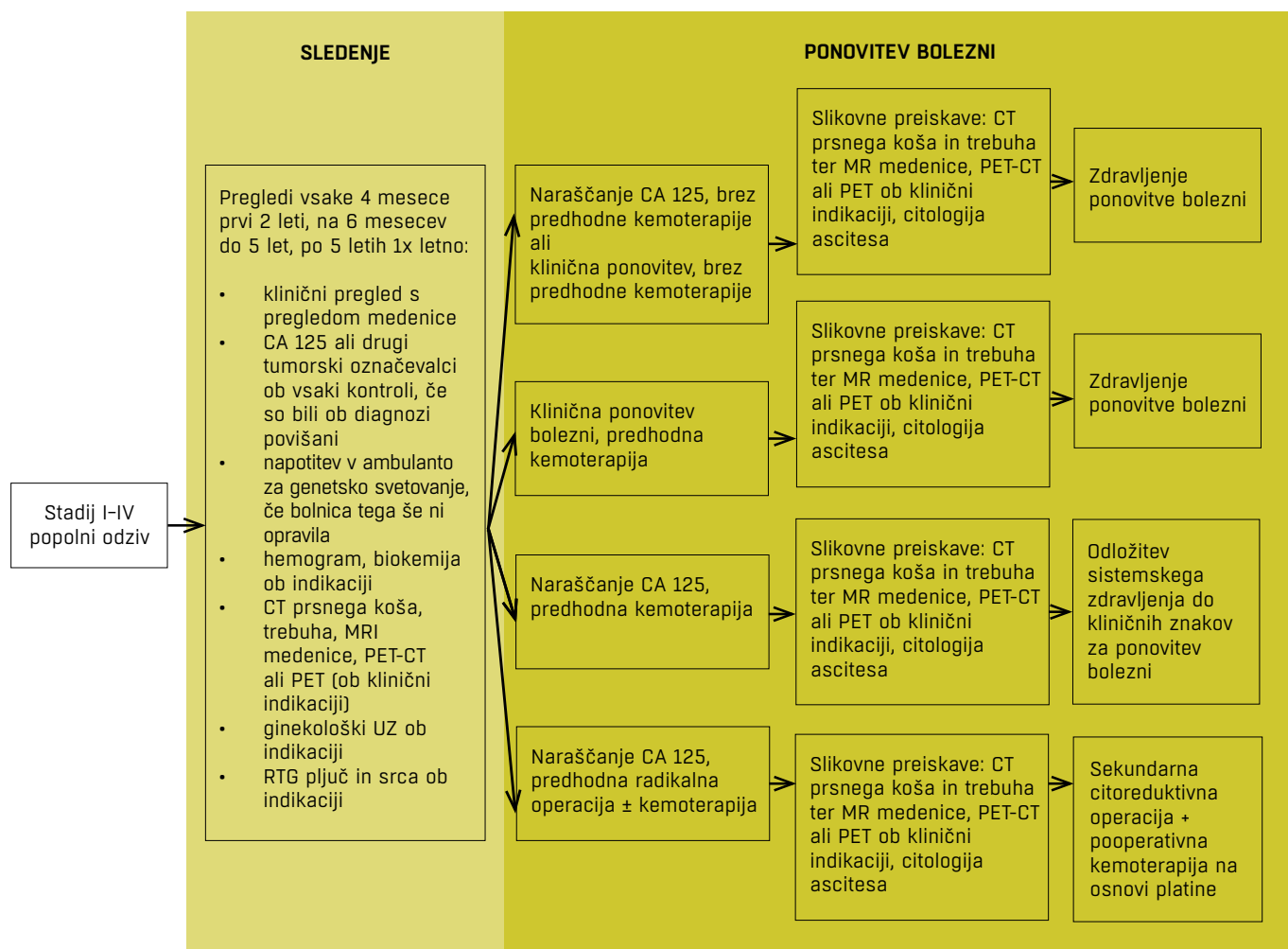
Prvi dve leti po zaključenem zdravljenju so predvidene kontrole pri ginekologu onkologu na štiri mesece, nato tri leta na šest mesecev in potem enkrat na leto (Slika 7). Ob kontrolnem pregledu se opravijo vaginalni pregled, ginekološki UZ ter opcijsko kontrola tumorskega označevalca CA 125. Bolnici je treba ob začetku spremljanja povedati, da se lahko CA 125 začne dvigovati nekaj mesecev pred pojavom kliničnih znakov in simptomov, zdravljenje s kemoterapijo samo zaradi dviga tumorskega markerja pa ni smiselno. Bolnica naj tudi sama razmisli, ali želi spremljanje s CA 125.

Pri raku jajčnikov tipa I se spremljanje izvaja dlje časa (vsaj 10 let) in s slikovno diagnostiko (ginekološki UZ-pregled, CT trebuha in/ali prsnega koša), saj se zdravljenje izvaja praviloma kirurško.

Ob sumu na ponovitev bolezni (klinični pregled sumljiv za ponovitev ali porast vrednosti CA 125) se opravi ginekološki UZ, CT trebuha in/ali prsnega koša. MR se opravi glede na izvid CT abdomna in/ali toraksa. Ascites in sumljive spremembe pošljemo na citološko preverjanje.

Vsem bolnicam, ki imajo serozni rak jajčnikov visoke stopnje malignosti, svetujemo obravnavo v ambulanti za genetsko svetovanje in testiranje, če tega še niso opravile.

Slika 7: Spremljanje po zaključenem zdravljenju.



9. ONKOLOŠKO GENETSKO SVETOVANJE PRI RAKU JAJČNIKOV, JAJCEVODOV IN PRIMARNEM PERITONEALNEM SEROZNEM RAKU V SLOVENIJI

Verjetnost prisotnosti patogenih različic (PR) v genih BRCA 1/2 pri epitelijemskem raku jajčnikov je po podatkih iz literature več kot 10-odstotna. Pri najpogostejšem histološkem podtipu raka jajčnikov (serozni adenokarcinom visoke stopnje malignosti) je ta verjetnost največja, med 13 in 22 %. Analiza rezultatov genetskega testiranja pri bolnicah z rakom jajčnikov, jajcevodov ali PPSC, opravljena na OI Ljubljana, kaže, da je nosilk zarodnih PR v genih BRCA 1 in BRCA 2 23 %. V sklopu sindroma dednega raka dojke in/ali jajčnikov ugotavljamo povečano ogroženost za razvoj raka jajčnikov tudi pri nosilkah PR v genih RAD51C, RAD51D in BRIP1. Posamične študije kažejo, da je lahko ogroženost za razvoj raka jajčnikov nekoliko povečana tudi pri nosilkah PR v genih ATM in PALB2, vendar zanje ta povezava še ni jasno dokazana.

V družinah, kjer se deduje okvarjen gen BRCA 1, običajno več članic ene družine že pred 50. letom zbolijo za rakom dojke in/ali jajčnikov. Pri nosilkah PR je verjetnost, da zbolijo za rakom jajčnikov, okoli 44-odstotna (pri ženski brez PR 1- do 2-odstotna). Tudi pri nosilkah okvarjenega gena BRCA 2 beležimo povečano zbolevanje za rakom dojke in jajčnikov. Ogroženost za raka jajčnikov je nekoliko nižja kot pri BRCA 1, in sicer znaša okoli 17 %.

Drugi najpogostejši dedni sindrom, v sklopu katerega se lahko pojavlja rak jajčnikov, je sindrom Lynch, ki je posledica PR v enem izmed naštetih genov: MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 ali EPCAM. Zanj je značilna velika ogroženost za razvoj raka debelega črevesa, kjer je diagnoza pri bolnikih pogosto postavljena že pred 50. letom. Ženske nosilke pa poleg raka debelega črevesa občutno pogosteje in mlajše kot druge bolnice zbolevajo za rakom telesa maternice ter rakom jajčnikov. Verjetnost, da bo ženska s tem sindromom zbolela za rakom jajčnikov, je med 10 in 17 %, najpogosteje gre histološko za epitelijemski rak jajčnikov endometrioidnega ali svetloceličnega tipa. V sklopu tega sindroma se lahko pogosteje pojavljajo tudi raki želodca, sečil, tankega črevesa, trebušne slinavke, žolčnih vodov ter določeni možganski tumorji.

Nekateri redki histološki tipi raka jajčnikov so prav tako lahko posledica dedne predispozicije (primer je povezava med PR gena SMARCA4 in drobnoceličnim rakom jajčnikov hiperkalcemičnega podtipa). Prav tako lahko povečajo ogroženost za razvoj redkega benignega stromalnega tumorja jajčnikov – SCTAT (*angl. sex cord tumors with annular tubules*) PR v genu STK11. PR v tem genu povzročajo sicer sindrom Peutz-Jeghers. Nosilke PR v genu DICER1 so bolj ogrožene za razvoj sicer redkih stromalnih tumorjev jajčnikov – na primer Sertoli-Leydigovega tumorja in ginandroblastoma (Tabela 4).

Izvid genetskega testiranja je lahko pomemben za načrtovanje zdravljenja in ga zato priporočamo vsem bolnicam z epitelijemskim nemucinoznim rakom jajčnikov (Slika 8). Testiranje je upravičeno tudi glede na sorazmerno velik delež dedno obremenjenih posameznic med bolnicami z epitelijemskim rakom jajčnikov.

PR v genih BRCA 1/2, pa tudi drugih, ki so vzročno povezane z nastankom bolezni, so lahko prisotne v vseh celicah telesa (zarodne različice) ali pa omejene zgolj na tumorsko tkivo (tumorske oz. somatske različice). Zato lahko genetsko testiranje opravimo iz tumorskega in/ali zdravega tkiva.

Zato, da bi genetski izvid, ki je pomemben za načrtovanje zdravljenja, onkologi pridobili v najkrajšem možnem času in da bi obenem pri teh bolnicah tudi klinični genetiki preverili možnost prisotnosti dednega sindroma, ki je lahko pomemben tako za bolnico kot za svojce, smo na OI Ljubljana pripravili klinično pot

genetske obravnave bolnic z epitelijemskim nemucinoznim rakom jajčnikov, jajcevodov ali PPSC.

Ob postavljeni diagnozi epitelijemskega nemucinoznega raka jajčnikov, jajcevodov ali PPSC lečeči onkolog izda izpolnjeno napotnico za molekularno genetsko preiskavo za genotipizacijo somatskih mutacij iz tumorskega tkiva in priloži kopijo histološkega izvida tumorskega tkiva, odvzetega pri operaciji ali biopsiji. Onkolog obvesti bolnico, da jo bo le ob pomembnih najdbah v tumorju ali v družinski anamnezi Ambulanta za onkološko genetsko svetovanje povabila na dodatno genetsko obravnavo. Če tumorskega tkiva ni na voljo, onkolog izda prednostno napotnico za obravnavo v Ambulanti za onkološko genetsko svetovanje. Prav tako lahko, če tumorskega tkiva ni možno pridobiti, genotipizacijo tumorskih celic izvedemo iz citopatološkega materiala (maligni ascites, plevralni izliv ali metastatske bezgavke). Oddelek za molekularno diagnostiko pošlje originalne izvide genotipizacije somatskih mutacij iz tumorskega tkiva napotnemu onkologu in kliničnemu genetiku. Po prejetju kopije tega izvida in izpolnjenega vprašalnika za družinsko anamnezo specialist klinične genetike glede na izvid in družinsko anamnezo določi potek nadaljnje obravnave. Če je izvid na somatske PR v tumorju pozitiven, se bolnica povabi na genetski posvet in test za zarodne PR (opravi se testiranje na znano PR iz tumorja še iz vzorca krvi). Če je izvid na zarodno okvaro negativen, se specialist klinične genetike odloči za panelno testiranje s sekvenciranjem naslednje generacije le ob pozitivni osebni ali družinski anamnezi, sumljivi za prisotnost dednega sindroma za raka. Če je anamneza negativna, se bolnica ne vabi in se genetska obravnava zaključí.

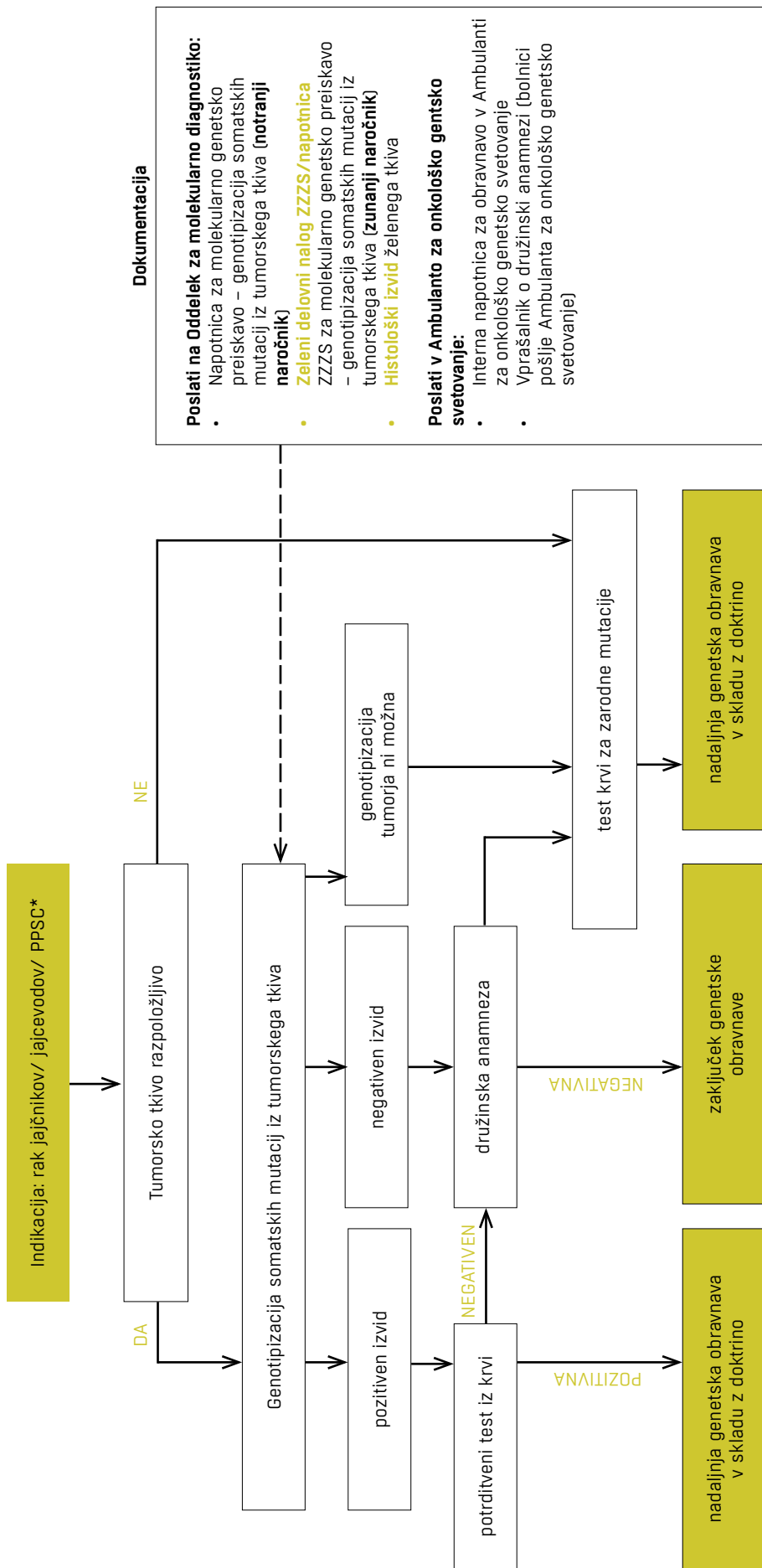
Identifikacija nosilcev PR je pomembna za kaskadno genetsko testiranje in predsimpltomatsko testiranje krvnih sorodnikov, ki lahko tako soodločajo o presejalnih pregledih in preventivnih operacijah, ki dokazano podaljšujejo življenje. Nosilec PR priporočamo preventivne ukrepe glede na genetsko okvaro in trenutne smernice ter v sklopu klinične onkogenetske obravnave izdamo pisna priporočila.

Kljub napredku diagnostične medicine učinkovitega presejalnega testa za zgodnje odkrivanje raka jajčnikov ne poznamo. Edini učinkovit ukrep za bolj ogrožene posameznice je preventivna kirurgija (tubektomija in ovariektomija), ki se opravi navadno po zaključku rodne dobe (priporočilo se izda v odvisnosti od okvarjenega gena, družinske anamneze in v okviru mnenja Konzilija multidisciplinarnega tima za onkološko genetsko svetovanje). Tubektomija po končani rodni dobi se za zdaj ne uvršča med z dokazi podprte ukrepe za zmanjševanje ogroženosti raka jajčnikov pri bolj ogroženih. Potekajo pa klinične raziskave, ki proučujejo uspešnost tubektomije po končani reprodukciji z odloženo ovariektomijo pri 50. letih. Trenutno še ni jasno, ali so po tubektomiji ženske še vedno ogrožene za epitelijemski rak jajčnikov.

Tabela 4: Genetsko potrjena večja ogroženost za razvoj raka jajčnikov pri nosilkah..

GEN	PREPREČEVANJE RAKA JAJČNIKOV in PRESEJANJE/ZGODNJE ODKRIVANJE
BRCA 1	<p>Ocena ogroženosti za raka jajčnikov: 36–53 %</p> <ul style="list-style-type: none"> • profilaktična adneksotomija med 35. in 40. letom • do adneksotomije je možno opravljati polletni ginekološki pregled s transvaginalnim ultrazvokom in polletno določanje tumorskega markerja CA 125 (najbolje na 1.–10. dan menstruacijskega ciklusa), z začetkom med 30. in 35. letom, oziroma 5–10 let prej, preden je za rakom jajčnikov zbolela najmlajša v družini (priporočilo ni podprto z dokazi)
BRCA 2	<p>Ocena ogroženosti za raka jajčnikov: 11–25 %</p> <ul style="list-style-type: none"> • profilaktična adneksotomija med 40. in 45. letom • do adneksotomije je možno opravljati polletni ginekološki pregled s transvaginalnim ultrazvokom in polletno določanje tumorskega markerja CA 125 (najbolje na 1.–10. dan menstruacijskega ciklusa), z začetkom med 30. in 35. letom, oziroma 5–10 let prej, preden je za rakom jajčnikov zbolela najmlajša v družini (priporočilo ni podprto z dokazi)
MSH2, MLH1, MSH6, PMS2, EPCAM	<p>Ocena ogroženosti za raka jajčnikov:</p> <p>MSH2, MLH1: > 10 %</p> <p>MSH6: < 13 %</p> <p>PMS2: < 3 %</p> <p>EPCAM: < 10 %</p> <ul style="list-style-type: none"> • odločitev o profilaktični adneksotomiji mora biti individualizirana, preventivne ukrepe priporočamo ob upoštevanju prisotnosti tipa genetske okvare (različna ogroženost glede na gen), družinske obremenitve z rakom jajčnikov, zaključku rodne dobe, menstrualnem statusu, pridruženih boleznih in v sklopu multidisciplinarnе obravnave • do adneksotomije je možno opravljati polletni ginekološki pregled s transvaginalnim ultrazvokom in polletno določanje tumorskega markerja CA 125 (najbolje na 1.–10. dan menstruacijskega ciklusa), z začetkom 5–10 let prej, preden je za rakom jajčnikov zbolela najmlajša v družini (priporočilo ni podprto z dokazi)
ATM	<p>Blago povečana ogroženost za razvoj raka jajcevodov/jajčnikov: < 3 %</p> <ul style="list-style-type: none"> • preventivne ukrepe priporočamo ob upoštevanju družinske obremenitve s tem rakom
PALB2	<p>Blago povečana ogroženost za razvoj raka jajcevodov/jajčnikov: 3–5 %</p> <ul style="list-style-type: none"> • preventivne ukrepe priporočamo ob upoštevanju družinske obremenitve s tem rakom
BRIP1, RAD51C, RAD51D	<p>Ocena ogroženosti za raka jajčnikov: > 10 %</p> <ul style="list-style-type: none"> • profilaktična adneksotomija med 45. in 50. letom • do adneksotomije je možno opravljati polletni ginekološki pregled s transvaginalnim ultrazvokom in polletno določanje tumorskega markerja CA 125 (najbolje na 1.–10. dan menstruacijskega ciklusa), z začetkom 5–10 let prej, preden je za rakom jajčnikov zbolela najmlajša v družini (priporočilo ni podprto z dokazi)
STK11, SMARCA4, DICER1	<p>Personaliziran program ginekoloških pregledov in pogovor o možnostih preventivnih kirurških posegov glede na mnenje specialista klinične genetike</p>

Slika 8: Klinična pot genetske obravnave bolnic z epitelijским nemucinoznim rakom jajčnikov/jajcevodov/primarnim peritonealnim seroznim karcinomom (kratak povzetek).



Dokumentacija

Poslati na Oddelek za molekularno diagnostiko:

- Napotnica za molekularno genetsko preiskavo – genotipizacija somatskih mutacij iz tumorskega tkiva (**notranji naročnik**)
- **Zeleni delovni nalog ZZS/napotnica** ZZS za molekularno genetsko preiskavo – genotipizacija somatskih mutacij iz tumorskega tkiva (**zunanji naročnik**)
- **Histološki izvid** želenega tkiva

Poslati v Ambulanto za onkološko genetsko svetovanje:

- Interna napotnica za obravnavo v Ambulanti za onkološko genetsko svetovanje
- Vprašalnik o družinski anamnezi (bolnici pošlje Ambulanta za onkološko genetsko svetovanje)

*PPSC – primarni peritonealni serozni karcinom

KATEGORIJE TNM IN STADIJI FIGO

FIGO	TNM	
I	T1	Omejena rast tumorja na jajčnik(a)
IA	T1a	Tumor omejen na en jajčnik (kapsula intaktna) ali jajcevod, tumorja ni na površini jajčnika ali jajcevoda, brez malignih celic v ascitesu ali peritonealnem izpirku
IB	T1b	Tumor omejen na oba jajčnika (kapsula intaktna) ali jajcevod, tumorja ni na površini jajčnika ali jajcevoda, brez malignih celic v ascitesu ali peritonealnem izpirku
IC		Tumor omejen na en ali oba jajčnika ali jajcevoda ter ena izmed naslednjih možnosti:
IC1	T1c1	Kontaminacija ob kirurškem posegu
IC2	T1c2	Ruptura kapsule pred operacijo ali tumor na površini jajčnika ali jajcevoda
IC3	T1c3	Maligne celice v ascitesu in/ali peritonealnem izpirku
II	T2	Omejena rast tumorja na enem ali obeh jajčnikih ali jajcevodih s širjenjem v medenico ali primarni peritonealni rak
IIA	T2a	Širjenje in/ali zasevki v/na maternici in/ali jajcevodih in/ali jajčnikih
IIB	T2b	Širjenje na ostala intraperitonealna tkiva medenice
III	T1/T2-N1	Tumor omejen na en ali oba jajčnika ali jajcevoda ali primarni peritonealni rak, s citološko ali histološko potrjenimi peritonealnimi zasevki zunaj medenice in/ali zasevki v retroperitonealnih bezgavkah
IIIA1		Samo pozitivne retroperitonealne bezgavke (citološko ali histološko potrjene)
IIIA1(i)		Zasevki velikosti do 10 mm v največjem premeru
IIIA1(ii)		Zasevki velikosti več kot 10 mm v največjem premeru
IIIA2	T3a2-N0/N1	Mikroskopski peritonealni zasevki zunaj medenice, z ali brez pozitivnih retroperitonealnih bezgavk
IIB	T3b-N0/N1	Makroskopski peritonealni zasevki zunaj medenice velikosti do 2 cm, z ali brez zasevkov v retroperitonealnih bezgavkah
IIIC	T3c-N0/N1	Makroskopski peritonealni zasevki zunaj medenice velikosti več kot 2 cm, z ali brez zasevkov v retroperitonealnih bezgavkah (vključuje širjenje tumorja na kapsulo jeter in vranice brez zajetosti parenhima)
IV	vsi T, vsi N, M1	Oddaljeni zasevki (izključeni peritonealni zasevki)
IVA		Plevralni izliv s pozitivno citologijo
IVB		Parenhimski zasevki in zasevki v organih izven trebušne votline (vključuje ingvinalne bezgavke in bezgavke zunaj trebušne votline)

LITERATURA

1. Aghajanian C, Blank SV, Goff BA, et al. OCEANS: a randomized, double-blind, placebo- controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. *J Clin Oncol.* 2012; 30(17): 2039–45.
2. Ataseven B, Du Bois A, Reinthaller A, et al. Pre-operative serum albumin is associated with post-operative complication rate and overall survival in patients with epithelial ovarian cancer undergoing cytoreductive surgery. *Gynecol Oncol.* 2015; 138(3): 560–5.
3. Avesani G, Arshad M, Lu H, et al. Radiological assessment of peritoneal cancer index on preoperative CT in ovarian cancer is related to surgical outcome and survival. *Radiol Med.* 2020; 125: 770–6.
4. Biggs WS, Marks ST. Diagnosis and Management of Adnexal Masses. *Am Fam Physician.* 2016; 93(8): 676–81.
5. Bois AD, Sehouli J, Vergote I, et al. Randomized phase III study to evaluate the impact of secondary cytoreductive surgery in recurrent ovarian cancer: Final analysis of AGO DESKTOP III/ENGOT-ov20. *Journal of Clinical Oncology.* 2020; 38(15): 6000–9.
6. Burger RA, Brady MF, Bookman MA, et al. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2011; 365(26): 2473–83.
7. Chacón E, Dasí J, Caballero C, et al. Risk of Ovarian Malignancy Algorithm versus Risk Malignancy Index-I for Preoperative Assessment of Adnexal Masses: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gynecol Obstet Invest.* 2019; 84(6): 591–8.
8. Clarke BA, Gilks B. Ovarian carcinoma: Recent Developments in Classification of tumor histological subtype. *Canadian Journal of Pathology.* 2011; 3(3): 33–42.
9. Climent MT, Serra A, Gilabert-Estellés J, et al. Comparison of Peritoneal Carcinomatosis Scoring Methods in Predicting Resectability and Prognosis in Gynecologic Malignancies. *J Clin Med.* 2021; 10(12): 25–53.
10. Coleman RL, Oza AM, Lorusso D, et al. Rucaparib maintenance treatment for recurrent ovarian carcinoma after response to platinum therapy (ARIEL3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2017; 390 (10106): 1949–61.
11. Colombo N, Sessa C, du Bois A, et al. ESMO-ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease. *Int J Gynecol Cancer.* 2019; 29; 728–60.
12. Colombo N, Sessa C, du Bois A, et al. ESMO-ESGO Ovarian Cancer Consensus Conference Working Group. ESMO-ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease. *Ann Oncol.* 2019; 30; 672–705.
13. Crum CP, Drapkin R, Miron A, et al. The distal fallopian tube: a new model for pelvic serous carcinogenesis. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2007; 19: 3–9.
14. De Angelis R, Sant M, Coleman MP, et al. Cancer survival in Europe 1999–2007 by country and age: results of EUROCARE-5 – a population-based study. *Lancet Oncol.* 2014; 15: 23– 34.
15. Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L, et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1–2 trials. *Lancet Oncol.* 2020; 21(2): 271–82.
16. Dohan A, Hoeffel C, Soyer P, et al. Evaluation of the peritoneal carcinomatosis index with CT and MRI. *Br J Surg.* 2017; 104: 1244–9.
17. Du Bois AD, Lück HJ, Meier W, et al. A randomized clinical trial of cisplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel as first-line treatment of ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2003; 95(17): 1320–9.
18. Duffy MJ, Bonfrer JM, Kulpa J, et al. CA125 in ovarian cancer: European Group on Tumor Markers guidelines for clinical use. *Int J Gynecol Cancer.* 2005; 15(5): 679–91.
19. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti I, eds. American Joint Committee on Cancer (AJCC) Cancer Staging Manual, 7th Edition. Springer: New York; 2011.
20. Education and Practical Standards Committee, European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology. Minimum training recommendations for the practice of medical ultrasound. *Ultraschall Med.* 2006; 27: 79–105.
21. Fagotti A, Ferrandina G, Fanfani F, et al. A laparoscopy-based score to predict surgical outcome in patients with advanced ovarian carcinoma: a pilot study. *Ann Surg Oncol.* 2006; 13(8): 1156–61.
22. Fagotti A, Ferrandina MG, Vizzielli G, et al. Randomized trial of primary debulking surgery versus neoadjuvant chemotherapy for advanced epithelial ovarian cancer (SCORPION- NCT01461850). *Int J Gynecol Cancer.* 2020; 30(11): 1657–64.
23. Falandry C, Rousseau F, Mouret-Reynier MA, et al. Efficacy and safety of first-line single- agent carboplatin vs carboplatin plus paclitaxel for vulnerable older adult women with ovarian cancer: a GINECO/GCIG randomized clinical trial. *JAMA Oncol.* 2021; 7(6): 853–61.
24. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M et al. GLOBOCAN 2018 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11. In. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2019.
25. Ferrero A, Fuso L, Tripodi E, et al. Ovarian cancer in elderly patients: Patterns of care and treatment outcomes according to age and modified frailty index. *Int J Gynecol Cancer.* 2017; 27(9): 1863–71.
26. Ferrucci L, Guralnik JM, Cavazzini C, et al. The frailty syndrome: A critical issue in geriatric oncology. *Crit Rev Oncol. Hematol.* 2003; 46(2): 127–37.
27. Fields EC, McGuire WP, Lin L, et al. Radiation Treatment in Women with Ovarian Cancer: Past, Present, and Future. *Front Oncol.* 2017; 7: 177.
28. Flores-Balcázar CH, Urías-Arce DM. Radiotherapy in women with epithelial ovarian cancer: historical role, current advances, and indications. *Chin Clin Oncol.* 2020; 9(4): 49.

29. Fotopoulou C, Concin N, Planchamp F, et al. Quality indicators for advanced ovarian cancer surgery from the European Society of Gynaecological Oncology (ESGO): 2020 update. *Int J Gynecol Cancer*. 2020; 30(4): 436–40.
30. Fotopoulou C, Planchamp F, Aytulu T, et al. European Society of Gynaecological Oncology guidelines for the peri-operative management of advanced ovarian cancer patients undergoing debulking surgery. *Int J Gynecol Cancer*. 2021; 31(9): 1199–206.
31. Gadelhak B, Tawfik AM, Saleh GA, et al. Extended abdominopelvic MRI versus CT at the time of adnexal mass characterization for assessing radiologic peritoneal cancer index (PCI) prior to cytoreductive surgery. *Abdom Radiol*. 2019; 44: 2254–61.
32. González-Martín A, Pothuri B, Vergote I, et al. Niraparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2019; 381(25): 2391–402.
33. Gordon AN, Tonda M, Sun S, et al. Long-term survival advantage for women treated with pegylated liposomal doxorubicin compared with topotecan in a phase 3 randomized study of recurrent and refractory epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2004; 95(1): 1–8.
34. Gynecologic Oncology Group, Markman M, Blessing J, et al. Phase II trial of weekly paclitaxel (80 mg/m²) in platinum and paclitaxel-resistant ovarian and primary peritoneal cancers: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol*. 2006; 101(3): 436–40.
35. Harter P, Heitz F, Ataseven B, et al. How to manage lymph nodes in ovarian cancer. *Cancer*. 2019; 125: 4573–7.
36. Harter P, Sehouli J, Lorusso D, et al. Randomized Trial of Lymphadenectomy in Patients with Advanced Ovarian Neoplasms. *NEJM*. 2019; 380(9): 822–32.
37. Harter P, Sehouli J, Reuss A, et al. Prospective validation study of a predictive score for operability of recurrent ovarian cancer: the Multicenter Intergroup Study DESKTOP II. A project of the AGO Kommission OVAR, AGO Study Group, NOGGO, AGO-Austria, and MITO. *Int J Gynecol Cancer*. 2011; 21(2): 289–95.
38. Hong DS, DuBois SG, Kummar S, et al. Larotrectinib in patients with TRK fusion-positive solid tumours: a pooled analysis of three phase 1/2 clinical trials. *Lancet Oncol*. 2020; 21(4): 531–40.
39. Iftode C, D'Agostino GR, Tozzi A, et al. Stereotactic body radiation therapy in oligometastatic ovarian cancer: a promising therapeutic approach. *Int J Gynecol Cancer*. 2018; 28: 1507–13.
40. Iorio GC, Martini S, Arcadipane F, et al. The role of radiotherapy in epithelial ovarian cancer: a literature overview. *Medical Oncology*. 2019; 36(7): 64.
41. Jacobs I, Oram D, Fairbanks J, et al. A risk of malignancy index incorporating CA 125, ultrasound and menopausal status for the accurate preoperative diagnosis of ovarian cancer. *Br J Obstet Gynaecol*. 1990; 97(10): 922–9.
42. Kaijser J, Sayasneh A, Van Hoorde K, et al. Presurgical diagnosis of adnexal tumours using mathematical models and scoring systems: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2014; 20(3): 449–62.
43. Kaijser J, Van Gorp T, Sayasneh A, et al. Differentiating stage I epithelial ovarian cancer from benign disease in women with adnexal tumors using biomarkers or the ROMA algorithm. *Gynecol Oncol*. 2013; 130(2): 398–9.
44. Kaijser J, Van Gorp T, Smet ME, et al. Are serum HE4 or ROMA scores useful to experienced examiners for improving characterization of adnexal masses after transvaginal ultrasonography? *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2014; 43(1): 89–97.
45. Kaldawy A, Segev Y, Lavie O, et al. Low-grade serous ovarian cancer: a review. *Gynecologic oncology*. 2016; 143(2): 433–8.
46. Kehoe S, Hook J, Nankivell M, et al. Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): an open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial. *The Lancet*. 2015; 386(9990): 249–57.
47. Kim B, Park Y, Kim B, et al. Diagnostic performance of CA 125, HE4, and risk of Ovarian Malignancy Algorithm for ovarian cancer. *J Clin Lab Anal*. 2019; 33(1): e22624.
48. Klinična pot za genetske obravnave bolnic z epitelijskim nemucinoznim rakom jajčnikov/jajcevodov/primarno peritonealnim seroznim karcinomom. *Interni dokumenti KP – 11 – 5030 - Verzijal/16.03.2021*.
49. Konstantinopoulos AP, Norquist B, Lacchetti C, et al. Germline and Somatic Tumor Testing in Epithelial Ovarian Cancer: ASCO Guideline. *JCO*. 2020; 38: 1222–45.
50. Kristjansson SR, Nesbakken A, Jordhøy MS, et al. Comprehensive geriatric assessment can predict complications in elderly patients after elective surgery for colorectal cancer: A prospective observational cohort study. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2010; 76(3): 208–17.
51. Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington S, Young RH, eds. WHO Classification of tumours of female reproductive organs. 5th Edition. Lyon France: IARC Press; 2019. WHO Classification of tumors.
52. Lawrence AE, Fallat ME, Hewitt G, et al. Understanding the Value of Tumor Markers in Pediatric Ovarian Neoplasms. *J Pediatr Surg*. 2020; 55(1): 122–5.
53. Lawrie TA, Rabbie R, Thoma C, et al. Pegylated liposomal doxorubicin for first-line treatment of epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; 10: CD010482.
54. Lazzari R, Ronchi S, Gandini S, et al. Stereotactic body radiation therapy for oligometastatic ovarian cancer: a step toward a drug holiday. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2018; 101: 650–60.
55. Ledermann J, Harter P, Gourley C, et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2014; 15(8): 852–61.
56. Llueca A, Serra A, Herraiz JL, et al. Peritoneal carcinomatosis index as a predictor of diaphragmatic involvement in stage III and IV ovarian cancer. *Onco Targets Ther*. 2018; 11: 2771–7.
57. Low RN, Barone RM, Lucero J. Comparison of MRI and CT for predicting the peritoneal cancer index (PCI) preoperatively in patients being considered for cytoreductive surgical procedures. *Ann Surg Oncol*. 2015; 22: 1708–15.

58. Lycke M, Kristjansdottir B, Sundfeldt K. A multicenter clinical trial validating the performance of HE4, CA125, risk of ovarian malignancy algorithm and risk of malignancy index. *Gynecol Oncol.* 2018; 151(1): 159–65.
59. Macchia G, Lazzari R, Colombo N, et al. A large, multicenter, retrospective study on efficacy and safety of stereotactic body radiotherapy (SBRT) in oligometastatic ovarian cancer (MITO RT1 Study): a collaboration of MITO, AIRO GYN, and MaNGO groups. *Oncologist.* 2020; 25: 311–20.
60. Mascilini F, Quagliozzi L, Moro F, et al. Role of transvaginal ultrasound-guided biopsy in gynecology. *Int J Gynecol Cancer.* 2020; 30(1): 128–32.
61. McCluggage G. Datasets for the histopathological reporting of neoplasms of the ovaries and fallopian tubes and primary carcinomas of the peritoneum (3rd edition). The royal College of Pathologists. 2010.
62. Melo Â, Verissimo R, Farinha M, et al. Discriminative value of CA-125, HE4, Risk of Malignancy Index II (RMI-II) and Risk of Malignancy Algorithm (ROMA) in the differential diagnosis of pelvic masses: conclusions from a referral Centre in Portugal. *J Obstet Gynaecol.* 2018; 38(8): 1140–5.
63. Meys EMJ, Kaijser J, Kruitwagen RFP, et al. Subjective assessment versus ultrasound models to diagnose ovarian cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer.* 2016; 58: 17–29.
64. Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J, et al. Niraparib maintenance therapy in platinum-sensitive, recurrent ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2016; 375(22): 2154–64.
65. Moore K, Colombo N, Scambia G, et al. Maintenance olaparib with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2018; 379(26): 2495–505.
66. Movahedi Lankarani S, Baker PM, Gilks B, et al. Protocol for the examination of specimens from patients with carcinoma of the ovary. College of American pathologists. 2015.
67. Mutch DG, Orlando M, Goss T, et al. Randomized phase III trial of gemcitabine compared with pegylated liposomal doxorubicin in patients with platinum-resistant ovarian cancer. *J Clin Oncol.* 2007; 25(19): 2811–8.
68. Nasser S, Lazaridis A, Evangelou M, et al. Correlation of preoperative CT findings with surgical and histological tumor dissemination patterns at cytoreduction for primary advanced and relapsed epithelial ovarian cancer: a retrospective evaluation. *Gynecol Oncol.* 2016; 143: 264–9.
69. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: Genetic/familial high risk assessment: Breast, Ovarian and Pancreatic version 1. 2022 (https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_bop.pdf).
70. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: Genetic/familial high risk assessment: colorectal version 1. 2021 (https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_colon.pdf).
71. Novak S, Hotujec S, Strojnik S, et al. Analiza trenda napotitev na onkološko genetsko obravnavo pri bolnicah z rakom jajčnikov, ki potrebujejo genetski izvid za načrtovanje zdravljenja in predstavitev novih kliničnih poti obravnave. *Onkologija.* 2021; 2: 6–14.
72. Novaković S. Molekularnobiološke značilnosti ginekoloških rakov in raka dojke. V: TAKAČ, Iztok (ur.), ARKO, Darja. *Ginekološka onkologija.* 1. izd. Maribor: Univerzitetna založba Univerze v Mariboru, 2020. str. 49–56.
73. Parmar MK, Ledermann JA, Colombo N, et al. 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.
74. Pearce CL, Templeman C, Rossing MA et al. Association between endometriosis and risk of histological subtypes of ovarian cancer: a pooled analysis of case-control studies. *Lancet Oncol.* 2012; 13: 385–94.
75. Permuth WJ, Sellers TA. Epidemiology of ovarian cancer. *Methods Mol Biol.* 2009; 472: 413–37.
76. Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, et al. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2011; 365(26): 2484–96.
77. Pfisterer J, Plante M, Vergote I, et al. 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.
78. Pfisterer J, Shannon CM, Baumann K, et al. Bevacizumab and platinum-based combinations for recurrent ovarian cancer: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2020; 21(5): 699–709.
79. Pignata S, Scambia G, Katsaros D, et al. Carboplatin plus paclitaxel once a week versus every 3 weeks in patients with advanced ovarian cancer (MITO-7): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014; 15(4): 396–405.
80. Poveda A, Floquet A, Ledermann JA, et al. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a final analysis of a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021; 22(5): 620–31.
81. Prat J, FIGO Committee on Gynecologic Oncology (2014). Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *Int J Gynaecol Obstet.* 2014; 124: 1–5.
82. Prat J. Ovarian carcinomas: five distinct diseases with different origins, genetic alterations, and clinicopathological features. *Virchows Arch.* 2012; 460: 237–49.
83. Pujade Lauraine E, Hilpert F, Weber B, et al. Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: The AURELIA open-label randomized phase III trial. *J Clin Oncol.* 2014; 32(13): 1302–8.
84. Pujade Lauraine E, Ledermann JA, Selle F, et al.; SOLO2/ENGOT-Ov21 investigators. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017; 18(9): 1274–84.
85. Pujade Lauraine E, Wagner U, Aavall-Lundqvist E, et al. Pegylated liposomal Doxorubicin and Carboplatin compared with Paclitaxel and Carboplatin for patients with platinum-sensitive ovarian cancer in late relapse. *J Clin Oncol.* 2010; 28(20): 3323–9.

86. Querleu D, Planchamp F, Chiva L, et al. European Society of Gynaecologic Oncology quality indicators for advanced ovarian cancer surgery. *Int J Gynecol Cancer* 2016; 26 (7): 1354–63.
87. Ray Coquard I, Pautier P, Pignata S, et al. Olaparib plus bevacizumab as first line maintenance in ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2019; 381(25): 2416–28.
88. Register raka Republike Slovenije. Rak v Sloveniji 2018. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Register raka RS; 2018.
89. Reuss A, du Bois A, Harter P, et al. TRUST: Trial of Radical Upfront Surgical Therapy in advanced ovarian cancer (ENGOT ov33/AGO-OVAR OP7). *Int J Gynecol Cancer*. 2019;29 (8): 1327–31.
90. Risch HA, McLaughlin JR, Cole DE et al. Population BRCA1 and BRCA2 mutation frequencies and cancer penetrances: a kin-cohort study in Ontario, Canada. *J Natl Cancer Inst*. 2006; 98: 1694–706.
91. Rochet N, Kieser M, Sterzing F, et al. Phase II study evaluating consolidation whole abdominal intensity-modulated radiotherapy (IMRT) in patients with advanced ovarian cancer stage FIGO III - The OVAR-IMRT-02 Study. *BMC Cancer*. 2011; 28(11): 41.
92. Romagnolo C, Leon AE, Fabricio ASC, et al. HE4, CA125 and risk of ovarian malignancy algorithm (ROMA) as diagnostic tools for ovarian cancer in patients with a pelvic mass: An Italian multicenter study. *Gynecol Oncol*. 2016; 141(2): 303–11.
93. Rutten MJ, van de Vrie R, Bruining A, et al. Predicting surgical outcome in patients with International Federation of Gynecology and Obstetrics stage III or IV ovarian cancer using computed tomography: a systematic review of prediction models. *Int J Gynecol Cancer*. 2015; 25: 407–15.
94. Samadder NJ, Riegert-Johnson D, Boardman L, et al. Comparison of Universal Genetic Testing vs Guideline-Directed Targeted Testing for Patients With Hereditary Cancer Syndrome. *JAMA Oncol*. 2021; 7(2): 230–7.
95. Sayasneh A, Wynants L, Preisler J, et al. Multicentre external validation of IOTA prediction models and RMI by operators with varied training. *Br J Cancer*. 2013; 108(12): 2448–54.
96. Shen F, Lu S, Peng Y, et al. Performance of ROMA based on Architect CA 125 II and HE4 values in Chinese women presenting with a pelvic mass: A multicenter prospective study. *Clin Chim Acta*. 2017; 471: 119–25.
97. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind CH, eds. International Union Against Cancer (UICC): TNM Classification of Malignant Tumors, 7th Edition. Wiley-Blackwell: Oxford; 2009.
98. Sorbe B. Consolidation treatment of advanced (FIGO stage II) ovarian carcinoma in complete surgical remission after induction chemotherapy: A randomized, controlled, clinical trial comparing whole abdominal radiotherapy, chemotherapy, and no further treatment. *Int J Gynecol Cancer*. 2003; 13: 278–86.
99. Stewart BW, Wild CP, eds. World Cancer Report 2014. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2014.
100. Swisher EM, Lin KK Oza AM, et al. Rucaparib in relapsed, platinum sensitive high-grade ovarian carcinoma (ARIEL2 Part 1): an international, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2017; 18(1): 75–87.
101. Thabet A, Somarouthu B, Oliva E, et al. Image-guided ovarian mass biopsy: efficacy and safety. *J Vasc Interv Radiol*. 2014; 25: 1922–7.
102. Timmerman D, Planchamp F, Bourne T, et al. ESGO/ISUOG/IOTA/ESGE Consensus Statement on preoperative diagnosis of ovarian tumors. *Int J Gynecol Cancer*. 2021; 31(7): 961–82.
103. Timmerman D, Valentin L, Bourne TH, et al. Terms, definitions and measurements to describe the sonographic features of adnexal tumors: a consensus opinion from the International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) Group. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2000; 16(5): 500–5.
104. Timmerman D. The use of mathematical models to evaluate pelvic masses; can they beat an expert operator? *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2004; 18(1): 91–104.
105. Torkzad MR, Casta N, Bergman A, et al. Comparison between MRI and CT in prediction of peritoneal carcinomatosis index (PCI) in patients undergoing cytoreductive surgery in relation to the experience of the radiologist. *J Surg Oncol*. 2015; 111: 746–51.
106. Valentin L, Hagen B, Tingulstad S, et al. Comparison of »pattern recognition« and logistic regression models for discrimination between benign and malignant pelvic masses: a prospective cross validation. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2001; 18(4): 357–65.
107. Van Calster B, Valentin L, Froyman W, et al. Validation of models to diagnose ovarian cancer in patients managed surgically or conservatively: multicentre cohort study. *BMJ*. 2020; 370: 2614.
108. van de Vrie R, Rutten MJ, Asseler JD, et al. Laparoscopy for diagnosing resectability of disease in women with advanced ovarian cancer. *Cochrane database Syst Rev*. 2019; 3: CD009786.
109. Van Holsbeke C, Van Calster B, Bourne T, et al. External validation of diagnostic models to estimate the risk of malignancy in adnexal masses. *Clin Cancer Res*. 2012; 18(3): 815–25.
110. Vergote I, Tropé CG, Amant F, et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2010; 363(10): 943–53.
111. Wagner U, Marth C, Largillier R, et al. Final overall survival results of phase III GCIG CALYPSO trial of pegylated liposomal doxorubicin and carboplatin vs paclitaxel and carboplatin in platinum-sensitive ovarian cancer patients. *Br J Cancer*. 2012; 107(4): 588–91.
112. Westwood M, Ramaekers B, Lang S, Grimm S, et al. Risk scores to guide referral decisions for people with suspected ovarian cancer in secondary care: a systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess*. 2018; 22(44): 1–264.
113. Wilson MK, Pujade-Lauraine E, Aoki D, et al. Fifth Ovarian Cancer Consensus Conference of the Gynecologic Cancer InterGroup: recurrent disease. *Ann Oncol*. 2017; 28(4): 727–32.
114. Yanaranop M, Jantarateptewan N, Tiyayon J, et al. Significance of Serum Human Epididymis Protein 4 and Cancer Antigen 125 in Distinguishing Type I and Type II Epithelial Ovarian Cancers. *Int J Gynecol Cancer*. 2018; 28(6): 1058–65.

115. Yap OW, Kapp DS, Teng NN, et al Intraoperative radiation therapy in recurrent ovarian cancer, *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005; 63(4): 1114-21.
116. Yazbek J, Raju SK, Ben-Nagi J, Holland TK, Hillaby K, Jurkovic D. Effect of quality of gynaecological ultrasonography on management of patients with suspected ovarian cancer: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2008; 9(2): 124-31.
117. Zadnik V, Primic Žakelj M. SLORA. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana; 2018. [Citirano 2022 Feb 15]. Dosegljivo na: www.slora.si
118. Zikan M, Fischerova D, Pinkavova I, et al. Ultrasound-guided tru-cut biopsy of abdominal and pelvic tumors in gynecology. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010; 36: 767-72.

© Avtor(ji). To delo je objavljeno pod licenco Creative Commons Priznanje avtorstva 4.0.

© The author(s). This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0. International License (CC-BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>