

ŠTO MORATE ZNATI O RAKU JAJNIKA

Informacijska knjižica za bolesnice



PRIPREMILI:

Prof. dr. sc. Herman Haller, dr. med.

specijalist ginekologije i opstetricije, uži specijalist ginekološke onkologije, Referentni centar Ministarstva zdravlja Republike Hrvatske za maligne bolesti tijela maternice, jajovoda i jajnika, Klinika za ginekologiju i porodništvo Kliničkog bolničkog centra Rijeka i Katedra za ginekologiju i opstetriciju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Rijeci

Prim. mr. sc. Višnja Matković, dr. med.

specijalist radioterapije i onkologije, Referentni centar Ministarstva zdravlja Republike Hrvatske za premaligne i maligne lezije stidnice, rodnice i vrata maternice, Zavod za ginekološku onkologiju Klinike za ženske bolesti i porode Kliničkog bolničkog centra Zagreb

SURADNICI:

Dr. sc. Sonja Levanat

Laboratorij za nasljedni rak, Zavod za molekularnu medicinu, Institut "Ruđer Bošković" Zagreb

Doc. dr. sc. Marijana Braš, dr. med.

specijalist psihijatar - psihoterapeut, Klinika za psihološku medicinu Kliničkog bolničkog centra Zagreb

Ivan Sunara, dr. med., specijalist fizikalne medicine i rehabilitacije, Opća bolnica "Dr. Ivo Pedišić" Sisak

Jaka Miholić

medicinska sestra

RECENZENTI:

Prof. dr. sc. Ante Ćorušić, dr. med.

specijalist ginekologije i opstetricije, uži specijalist ginekološke onkologije, Referentni centar Ministarstva zdravlja Republike Hrvatske za premaligne i maligne lezije stidnice, rodnice i vrata maternice, Zavod za ginekološku onkologiju Klinike za ženske bolesti i porode Kliničkog bolničkog centra Zagreb

Dr. sc. Branka Petrić - Miše, dr. med.

specijalist radioterapije i onkologije, Klinika za onkologiju i radioterapiju Kliničkog bolničkog centra Split

UREDNIK:

Prof. dr. sc. Damir Eljuga, dr. med.

specijalist ginekologije i opstetricije, uži specijalist ginekološke onkologije, Hrvatska liga protiv raka, Zavod za opću i onkološku ginekologiju Klinike za ženske bolesti i porodništvo KBC Sestre milosrdnice, Zagreb

ISBN 978-953-96904-6-3

Ova knjižica namijenjena je ženama s dijagnosticiranim rakom jajnika, ali i svima ostalima koji se žele informirati o tome što je rak jajnika, kakva je to bolest, koje su mogućnosti dijagnoze i liječenja, i može li se izbjeći.

Sadržaj

Priča bolesnice	4
Što je rak jajnika?	6
Anatomija ženskih spolnih organa	7
Učestalost raka jajnika	9
Što uzrokuje rak jajnika?	10
Čimbenici rizika kod raka jajnika	11
Zaštitni čimbenici	13
Probir i metode rane dijagnoze	14
Kako se postavlja dijagnoza raka jajnika?	15
Ginekološki pregled	16
Transvaginalni ultrazvuk	17
Tumorski biljezi	18
Radiološke pretrage	19
Definitivna dijagnoza raka jajnika	20
Histološka podjela tumora jajnika	21
Određivanje stadija bolesti	22
Odabir optimalnog liječenja	23
Inicijalno liječenje karcinoma jajnika	24
Kirurški zahvat	25
Podjela raka jajnika po stadijima	27
Rana bolest	28
Uznapredovala bolest	30
Komplikacije kirurškog liječenja	33
Kemoterapija raka jajnika	34
Posljedice kemoterapije	36
Praćenje bolesnica nakon završenog liječenja	37
Pregled postupka liječenja i novosti u ciljanoj terapiji	39
Prevenција nasljednog raka jajnika	41
Genetsko savjetovanje	43
Psihološko savjetovanje	46
Rehabilitacija nakon karcinoma jajnika	48
Što kada se bolest ponovno vrati?	50
Priča bolesnice	52
Reference	53

Priča bolesnice

Jakina priča

„Imam 47 godina. Radim kao medicinska sestra u KBC-u Zagreb. Majka sam triju kćeri.

U 41. godini života morala sam se suočiti sa veoma teškom zloćudnom bolesti – karcinomom jajnika. S obzirom na pozitivnu obiteljsku anamnezu, tj. moju majku koja je bolovala od karcinoma jajnika i karcinoma obje dojke, išla sam na redovite ginekološke kontrole i UZV-e 1 - 2 puta godišnje. Prilikom jednog takvog kontrolnog pregleda 2008. godine, liječnik mi je na temelju UZV-a rekao da sumnja na karcinom. Kako bi se utvrdilo radi li se točno o karcinomu trebalo je napraviti CT abdomena i tumorske markere. Bila sam u prilično velikom šoku i nevjerici jer nisam imala apsolutno nikakvih simptoma koji bi mogli upućivati na zloćudnu bolest, te jer sam 15 dana prije postavljanja dijagnoze sahranila vlastitu mamu koja je preminula nakon dugogodišnje borbe s istom bolešću. Tada su mi u glavi zapravo jedino bile moje kćeri koje su bile stare 16, 13 i 11 godina. Razmišljala sam kako im priopćiti dijagnozu i objasniti daljnji tijek liječenja. Kada sam došla doma, odmah su me pitale je li sve u redu, na što sam im rekla da nalaz nije baš onakav kakav bi trebao biti i da moram napraviti dodatne pretrage. Izvadila sam tumorske markere koji su dodatno ukazivali da bi se moglo raditi o karcinomu, a nalaz CT-a potvrdio je te sumnje.

Nakon postavljanja dijagnoze morala sam s njom suočiti i mojih pet sestara. Sve skupa smo isprva bile slomljene i osjećale neopisivu tugu jer je pred nama bilo ponovno proživljavanje borbe s malignom bolesti koju smo vodile skupa uz našu majku dugi niz godina. Tijekom narednih nekoliko dana prvotni šok je splasnuo, misli su se sredile, te smo prihvatile tadašnju situaciju takvom kakva je bila i započele borbu koja traje već 7 godina i koja nas je zapravo jako povezala i zbližila. Moje sestre su cijelo vrijeme sve proživljavale skupa sa mnom, bile su uz mene i olakšale mi svojom podrškom i ljubavlju sve što je uslijedilo. Posebnu snagu čitavo vrijeme davala nam je i još uvijek daje vjera u dragoga Boga i molitva u kojoj smo našle utjehu i nadu. Tome da se lakše nosim s bolešću također je pridonijelo povjerenje i sigurnost koje sam imala u liječnike u čijim sam rukama bila. Uz kćeri i sestre, velika podrška bili su mi kumovi i bliski prijatelji koji nisu dopustili da posustanem u borbi. Slijedeći korak bila je operacija. Nakon uspješne operacije, krenula sam na 6 ciklusa kemoterapije.

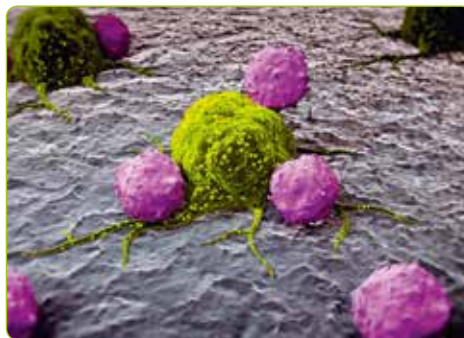
Terapije sam podnosila relativno dobro. Najgore bi mi bilo prva 3 - 4 dana nakon primljene kemoterapije zbog bolova u kostima. Oni su bili poprilično jaki, ali bih ih tih prvih dana ublažila uzimanjem tableta pa bi bili podnošljivi. Nakon toga do iduće kemoterapije funkcionirala sam normalno. Terapije sam primala svaka 3 tjedna. Tijekom njih mi je u potpunosti ispala kosa zbog čega sam duže vrijeme nosila i periku, ali to mi nije predstavljalo problem niti je negativno utjecalo na moju psihu. Kosa mi je ionako ponovno narasla. Bitno mi je bilo to što su se vrijednosti markera vrlo brzo vratile na normalne. I kada sam pomislila da sve ide kako treba, uslijedio je novi šok - starijoj sestri su također dijagnosticirali karcinom jajnika. Ona je, kao i ja, morala proći operaciju i kemoterapije. Nakon završene kemoterapije uslijedio je miran period pune 4 godine tijekom kojih sam obavljala redovne kontrole svakih 4 - 6 mjeseci. Vratila sam se na posao, bavila se fizičkom aktivnošću, išla sam na zumbu i živjela normalnim životom kao da ni nisam bila bolesna.“

Što je rak jajnika?

Rak jajnika je maligna bolest koja nastaje u jajniku, a u istu kategoriju uključujemo i rak jajovoda i peritoneuma (pokrova trbušnih organa). Vodeći je uzrok smrti među svim ginekološkim malignomima. Simptoma u ranoj fazi bolesti gotovo nema i dijagnoza se najčešće postavlja kasno. Najveći dio zloćudnih tumora jajnika podrijetla su iz epitelnih stanica koje oblažu jajnik, tzv. rak ili karcinom jajnika. Slijede stromalne stanice koje proizvode hormone i spolne stanice, koje se inače pretvaraju u jajne stanice. Izgledom malignomi jajnika mogu biti solidni (mesnati), cistični (vodeni) ili miješanog izgleda. Liječenje raka jajnika uključuje kirurški zahvat i najčešće primjenu kemoterapije. Rak jajnika je, usprkos poboljšanju u dijagnostici, kirurgiji i kemoterapiji, ostao vodeći uzrok smrtnosti od ginekoloških tumora u zadnjih desetak godina s petogodišnjim preživljenjem ispod 30 %. Glavni razlog za to je kasna dijagnoza. Naime više od dvije trećine bolesnica ima uznapredovalu bolest u trenutku postavljanja dijagnoze.

*RAK, KARCINOM = izraštaj koji nastaje atipičnim bujanjem epitelnih stanica.
Maligna = zloćudna
Malignom (zloćudna novotvorina) = zloćudni tumor*

Epitel = tanko, plošno prostrto tkivo koje pokriva sve vanjske tjelesne površine i oblaže unutarnje tjelesne šupljine i organe



Slika: stanice karcinoma

Ljudsko tijelo sastoji se od tkiva i organa koji svaki svojom posebnom (specifičnom) funkcijom doprinose skladnom funkcioniranju organizma kao cjeline. Tkiva i organi su izgrađeni od pojedinačnih elemenata, stanica. Stanice (osim živčanih) imaju sposobnost dijeljenja, umnažanja i rasta da bi nadomjestile one starije i odumrle. Taj rast je unutar organizma strogo kontroliran i moguć je samo dok je to korisno za funkciju tkiva ili organa i organizma kao cjeline i prestaje onog trenutka kada narušena funkcija bude ponovno uspostavljena. Ponekad se stanice, zbog genskih i kromosomskih nepravilnosti koje u njima nastanu počnu nekontrolirano i ubrzano umnažati i rasti, a da pritom stare stanice ne odumiru. Tako se stvaraju nakupine velikog broja nepotrebnih stanica, to jest višak tkiva: čvor, kvržica, otekline odnosno tumor.

Anatomija ženskih spolnih organa

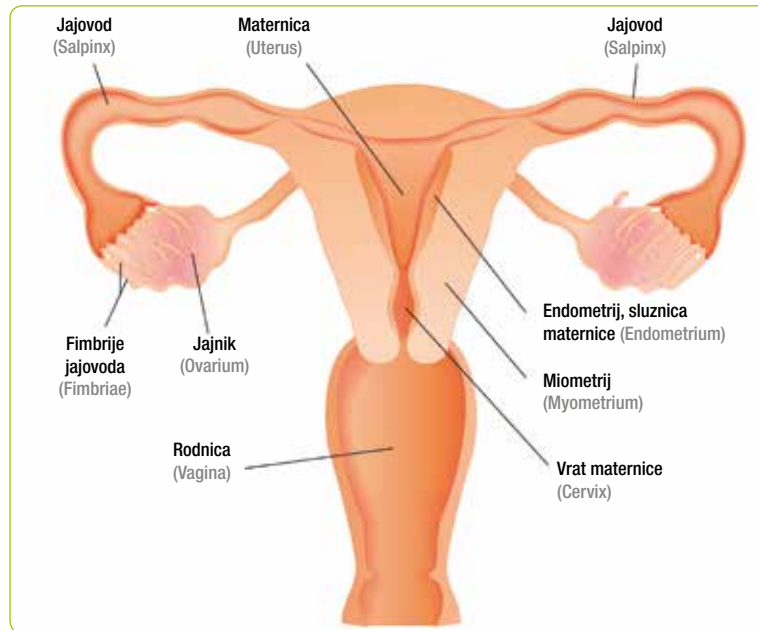
Genitalni (spolni) organi žene ili kako ih nazivaju – reproduktivni organi žene jer im je osnovna funkcija reprodukcija (razmnožavanje), sastoje se od stidnice, rodnice, maternice na kojoj razlikujemo vrat maternice i tijelo maternice, jajnika i jajvoda. Unutar tijela maternice nalazi se šupljina (materijšte) obložena materničnom sluznicom.

Maternica ima oblik kruške koja stoji naopačke, uži dio usmjeren je prema dolje, a širi dio usmjeren je prema gore.

Vrat i tijelo maternice najčešće čine kut koji može biti prema naprijed kada je tijelo maternice presavijeno prema sprijeda (antefleksija), ili prema straga (retrofleksija). Iz rogova maternice, koji su smješteni na dnu, izlaze postranično dva jajovoda te se putem njih iz šupljine maternice (materijšta) može proći u trbušnu (abdominalnu) šupljinu.

Anatomija = znanstvena disciplina koja proučava građu i strukturu organizma

Latinski nazivi za ženske spolne organe:
stidnica = vulva
rodnica = vagina
maternica = uterus
maternična sluznica = endometrij



Slika: ženski spolni organi

Jajovodi služe za prijenos jajnih stanica i spermija. Na kraju svakog jajovoda nalazi se proširenje sa višestrukim izdancima (fimbrije) koji služe za prihvat jajne stanice. Na svakoj strani maternice, uz jajovod nalaze se jajnici, bjelkasti organi poput badema, koji su tijekom života žene različite veličine.

U jajnicima se proizvode ženski spolni hormoni (estrogen i progesteron). Tijekom svakog menstrualnog ciklusa u žena zbivaju se cikličke mjesečne promjene lučenja spolnih hormona, koji zatim dovode i do cikličkih promjena jajnika i drugih spolnih organa. Prvi dan menstruacije je prvi dan ciklusa. U većine žena ciklus traje prosječno 28 dana, ali može i u zdravih žena varirati od 20 do 35 dana, pa i više.

Tijekom menstrualnog ciklusa dolazi do oslobađanja jajne stanice i to se naziva ovulacija. Ovulacija obično nastupa 14 dana prije početka naredne menstruacije. Nakon ovulacije jajna stanica se kreće prema maternici kroz jajovod i tu se najčešće događa oplodnja.

Neoplođena jajna stanica može živjeti 24 sata, a ako se ne oplodi izbacuje se tijekom menstruacije zajedno s površinskom sluznicom maternice. To se naziva menstrualno krvarenje (mjesečnica).

Da bi se dogodila oplodnja treba se dogoditi spolni odnos u razdoblju od 2 dana prije i 1 dan poslije ovulacije (spermiji u spolnim organima žene mogu preživjeti do 72 sata).

Ako se jajna stanica oplodi tada se tako oplodena jajna stanica prenese u šupljinu maternice i ako dođe do gniježđenja (implantacije) razvija se trudnoća.

Učestalost raka jajnika (epidemiologija)

Pojavnost svih zloćudnih tumora najčešće se izražava kao stopa - broj žena koje obole tijekom jedne godine među 100.000 žena. Da bi se moglo pratiti pojava malignoma, pa tako i raka jajnika, većina država ima razvijen sustav bilježenja i obrade podataka. U Hrvatskoj prikupljanje i obradu podataka obavlja Zavod za javno zdravstvo - Registar za rak. Preživljenje se izražava kao udio (postotak) bolesnika, u ovome slučaju žena oboljelih od raka jajnika, koje su preživjele petu godinu od postavljanja dijagnoze.

Rak jajnika je sedmi po učestalosti pojavnosti među ženama u svijetu i čini 4 % svih malignoma u tijelu žene. Pojavnost raka jajnika je veća u razvijenijim zemljama, odnosno u zemljama sa višim primanjima. Dobno standardizirane stope u centralnoj i istočnoj Europi se kreću oko 11 na 100.000 žena; 11,7 u Ujedinjenom kraljevstvu; 8,0 u Sjedinjenim Američkim Državama; 5,2 u Brazilu 5,0 u Africi i 4,1 na 100.000 žena u Kini.

U Hrvatskoj je 2012. godine rak jajnika zauzeo šesto mjesto, nakon raka dojke, debelog crijeva, respiratornog trakta, tijela maternice, s ukupno 5 % svih malignoma u tijelu žene. Broj novootkrivenih slučajeva tijekom 2012. godine iznosio je 421, sa stopom pojavnosti od 19,8 na 100.000 žena, odnosno sa standardiziranom stopom od 10,9 na 100.000 žena.

Rizik nastanka raka jajnika povisuje se sa starosnom dobi, a najviše žena oboljeva nakon menopauze i to u dobi od 50 do 80 godina starosti. Broj slučajeva je ipak najviši u dobi od 60 do 70 godina starosti sa prosjekom dobi od 61 godine. Manji dio žena (svega 10 - 15 %) oboli prije nastupa menopauze i to su u pravilu tumori spolnih stanica koji se pojavljuju najčešće u dobi od 15. do 35. godine starosti. Ipak, svaki oblik malignoma jajnika može se pojaviti u svakoj životnoj dobi žene.

Epidemiologija = znanost koja se bavi istraživanjem raspodjele bolesti na nekom području, te razlozima takve raspodjele.

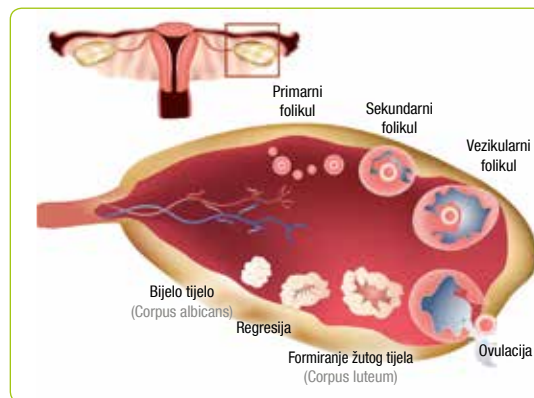
Dobno standardizirana stopa = učestalost prilagođena određenoj dobnoj skupini



Slika: učestalost pojave raka jajnika prema životnoj dobi

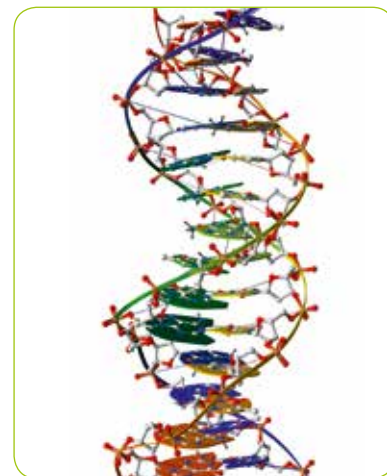
Što uzrokuje rak jajnika?

Točan uzrok nastanka raka jajnika je nepoznat. Postoje brojne teorije o važnosti ovulacije (izbacivanje jajne stanice iz jajnika) kao i novije teorije koje govore da se rak jajnika razvija iz fimbrija jajovoda i prelazi na jajnik. Obzirom na postojanje čitavog niza oblika malignoma jajnika, pretpostavlja se da u samom nastanku raka jajnika sudjeluje više čimbenika koji mogu dovesti do razvoja različitih tipova raka jajnika. U mnogim slučajevima u kojima se rak jajnika razvio ne mogu se identificirati poznati čimbenici koji se povezuju sa nastankom bolesti. Najveći dio bolesnica s rakom jajnika, njih oko 90 %, ima tzv. slučajni ili sporadični oblik nastanka, što znači da rak nije povezan s obiteljskim naslijeđem, naslijeđenim genetskim mutacijama.



Slika: shematski prikaz jajovoda i jajnika

Rizik nastanka sporadičnog oblika raka jajnika povezuje se s ukupnim brojem ovulacija tijekom reproduktivnog života žene. Pritom podrazumijevamo životno razdoblje žene između 15. i 49. godine života, odnosno razdoblje između prve menstruacije (menarhe) i pojave menopauze, odnosno posljednje menstruacije. Prema ovoj teoriji o nastanku raka jajnika pretpostavlja se da tijekom ovog razdoblja žena višestruko ovulira i tijekom mnogobrojnih ovulacija dolazi do oštećenja tkiva jajnika čime se povećava rizik za nastanak oštećenja genetskog materijala u stanicama što posljedično može dovesti do pojave raka jajnika.



Slika: shematski prikaz DNA

Čimbenici rizika kod raka jajnika

Čimbenici ili faktori rizika u medicini predstavljaju stanja, pojave ili događaje koji povećavaju mogućnost nastanka bolesti. Mogu se dovesti u vezu s pojavom bolesti, odnosno u ovome slučaju zloćudne bolesti jajnika. Ipak, ne znači kad ih osoba ima da će se sigurno i razviti oboljenje.

Povećanje starosne dobi

Što je žena starije dobi ima veći rizik za nastanak raka jajnika. Rizik za pojavu epitelnog raka jajnika raste oko 2 % sa svakom narednom godinom života žene.

Životne navike (način življenja)

Procjenjuje se da u oko jedne petine bolesnica s rakom jajnika pušenje (cigarete), prekomjerna tjelesna težina, izostanak fizičke aktivnosti i vježbanja, te uporaba pudera za intimnu higijenu mogu doprinijeti razvoju raka jajnika. Uočena je viša incidencija u žena koje su konzumirale masnoće životinjskog porijekla kao i u žena koje su uzimale veće količine laktuloze.

Neplodnost i uporaba lijekova za poboljšanje plodnosti

Neplodnost je uzrokovana čitavim nizom čimbenika koji na izravan i neizravan način mogu pogodovati nastanku raka jajnika.

Žene koje nisu rađale (nulipare) imaju veću učestalost razvoja raka jajnika radi većeg broja ovulacija. Također, ova skupina žena povezana je i sa neplodnošću.

Rani nastup prve menstruacije (menarhe) i nastup menopauze u kasnijim godinama omogućuju veći broj opetovanih menstrualnih ciklusa s ovulacijom, što na izravan način povećava rizik od nastanka raka jajnika.

Hormonsko nadomjesno liječenje: Dok jedne studije ukazuju na blago povišenje mogućnosti nastanka raka jajnika, druge studije to nisu uspjele dokazati. Blago povećanje mogućnosti nastanka raka jajnika uočeno je u žena koje su koristile hormonsko nadomjesno liječenje dulje od 5 odnosno u žena koje su koristile hormonsko nadomjesno liječenje isključivo estrogenima dulje od 10 godina. Prethodne korisnice hormonskog nadomjesnog liječenja ne podliježu povećanom riziku za nastanak raka jajnika.

Prisustvo raka jajnika unutar obitelji (tzv. obiteljski rak jajnika) – žene sa rakom jajnika kod prvih srodnika imaju tri do četiri puta veću učestalost razvoja bolesti. Ukupno gledajući, 10 % svih malignoma jajnika pripadaju skupini žena sa pozitivnim podatkom o prisustvu bolesti unutar obitelji – tzv. obiteljski rak jajnika.

Prisustvo mutacija gena BRCA 1 i 2 (BRCA (BR)east CAncer) – povećavaju mogućnost nastanka raka jajnika. Neke varijacije gena BRCA 1 povećavaju rizik nastanka raka dojke kao dijela nasljednog sindroma raka dojka-jajnik. Mnoge od pronađenih mutacija gena BRCA 1 povezani su sa učestalijim nastankom malignih bolesti. Žene s abnormalnim genom BRCA 1 ili BRCA 2 imaju rizik preko 80 % za razvoj raka dojke do dobi od 90 godina starosti; povećani rizik za nastanak raka jajnika s mutacijom gena BRCA 1 iznosi oko 55 % i oko 25 % za žene sa mutacijom gena BRCA 2.

Prethodna endometrioza značajno povećava rizik nastanka raka jajnika. Prisustvo endometrioze se izrazito povezuje sa nastankom raka jajnika svijetlih stanica (Clear-cell). Izlaganje azbestu, također povećava mogućnost nastanka raka jajnika.

Hormonsko nadomjesno liječenje (HNL) ima nedefinirano značenje prema nastanku raka jajnika. Intrauterina kontracepcija (spiralala). Primjena intrauterinog uložka se povezuje s povećanjem rizika za epitelni rak jajnika bez obzira o kojem se intrauterinom uložku radilo. No, ispitivanje u Finskoj na 98 000 žena upućuje na smanjenje rizika u bolesnica koje su imale hormonski aktivni uložak (levonorgestrel) za prevenciju metroragije.

Bijela rasa – bjelkinje imaju povećanu sklonost nastanku raka jajnika za 30 - 40 % u usporedbi sa ženama podrijetla iz Latinske Amerike i crnkinjama.

Zaštitni čimbenici

Za razliku od čimbenika rizika, zaštitni čimbenici ili faktori zaštite smanjuju mogućnost nastanka određenog oboljenja odnosno raka jajnika. Svaki čimbenik koji zaustavlja ovulaciju ima zaštitnu ulogu u nastanku raka jajnika.

ZAŠTITNI ČIMBENICI

- **Rađanje** većeg broja djece. Najveći učinak se postiže rađanjem petog djeteta. Objašnjenje smanjenja rizika nastanka raka jajnika uključuje odsustvo ovulacija tijekom trudnoće.
- **Dojenje** smanjuje mogućnost nastanka raka jajnika mehanizmom sličnim prethodnom. Naime, tijekom dojenja ovulacija izostaje pa je duljina dojenja u izravnoj vezi sa smanjenjem broja ovulacija odnosno menstruacija.
- **Rana menopauza** – na prirodan način smanjuje broj ovulacija i samim time smanjuje mogućnost nastanka raka jajnika
- **Oralna hormonska kontracepcija** („anti bebi pilule“) – dugotrajna uporaba kombiniranih oralnih kontraceptiva mehanizmom odsustva ovulacija smanjuje mogućnost nastanka raka jajnika za 50 %. Zaštitni učinak oralne hormonske kontracepcije traje i do 30 godina nakon prekida korištenja.
- **Kirurško podvezivanje jajovoda** – smanjuje rizik nastanka raka jajnika, a mehanizam djelovanja nije poznat. Pretpostavlja se da prekid krvnih žila prema jajniku imaju zaštitni učinak na razvoj raka jajnika.
- **Kirurško odstranjenje oba jajovoda** (salpingektomija) – prema novim teorijama nastanka raka jajnika, posebno seroznog tipa ishodište nastanka nalazi se na završetku jajovoda (ampulami dio jajovoda i fimbrije) koji je sa svojim resicama (fimbrijama) u doticaju sa jajnikom. Odstranjenjem jajovoda prevenira se maligna preobrazba jajovoda u maligno tkivo koje posljedično prelazi na jajnik.
- **Kirurško odstranjenje oba jajnika** – poznat je zaštitni učinak preventivnog odstranjenja oba jajnika, odnosno adneksa, u koje ubrajamo jajnik i jajovod s ciljem preveniranja pretvorbe u maligno tkivo. Ipak, ova metoda nema zaštitnog učinka na pojavu tzv. ekstraovarijskog raka odnosno raka peritoneuma – pokrovnog epitela koji oblaže čitavu trbušnu šupljinu, a građen je od istovjetnih stanica kao i pokrovni epitel jajnika.

Prema najnovijim spoznajama odstranjenje jajovoda dovodi do smanjenja rizika od nekih vrsta raka jajnika (seroznog histološkog tipa, više na str. 21).

Probir (“screening”) i metode rane dijagnoze

Provedena je i studija u kojoj su ispitivane žene u kojih je rak jajnika prisutan barem u jednom članu obitelji, međutim zaključak studije je definirao potrebu za daljnjoj analizom ovih žena sa strane kliničkog genetičara s ciljem definiranja udjela rizika za nastanak bolesti. U žena u kojih bi se našla genetska mutacija BRCA 1, BRCA 2 ili bilo koja druga mutacija gena povezana sa rizikom nastanka maligne bolesti predložila bi se kirurška opcija preventivnog kirurškog odstranjenja jajnika i jajovoda (adnektomija). Također, ženama u kojih je već dijagnosticiran rak jajnika potrebno bi bilo ponuditi genetsko testiranje za definiranje važnih mutacija gena.

U slučaju raka jajnika nema uspješne metode probira kojom bi se bolest otkrila u svojoj najranijoj fazi kada je u potpunosti izlječiva. Razlog tomu leži u činjenici da je razvoj bolesti još uvijek nepoznat, kao i vrijeme potrebno da se bolest razvije od svojih početaka do uznapredovale faze.

Premda su u Sjedinjenim Američkim Državama i Ujedinjenom Kraljevstvu provedene studije s ciljem utvrđivanja vrijednosti tumorskih markera i transvaginalnog ultrazvuka u ranoj detekciji i pokušaju primjene s ciljem probira žena na rak jajnika, ispitivanja nisu dala zadovoljavajuće rezultate.

BRCA (BReast CAncer) MUTACIJE- BRCA 1 i BRCA 2 geni su ključne komponente homologne rekombinacije – postupka popravka dvostrukih lomova DNA. Mutacije, pregradnje, epigenetske izmjene i/ili gubitak tih gena dovode do odsutnosti ili gubitka funkcije BRCA proteina. Procjenjuje se da je učestalost mutacija BRCA 1 i 2 gena između 1:800 i 1:1000 po genu. Međutim, učestalost istih znatno varira među različitim etničkim skupinama i zemljopisnim područjima.

BRCA mutacije uočene su najčešće kod seroznih karcinoma jajnika tipa II. Podaci pokazuju da oko 50 % bolesnica sa seroznim karcinomom jajnika tipa II ima defektnu homolognu rekombinaciju i čine kandidate za terapiju PARP inhibitorima, te da 20 % bolesnica sa seroznim karcinomom jajnika tipa II ima mutirane BRCA 1 i 2 gene.

Utjecaj BRCA mutacija na rizik nastanka karcinoma:

- ***1,4 % žena će tijekom svog života oboljeti od karcinoma jajnika***
- ***39 - 60 % žena s nasljednom mutacijom BRCA 1 gena razvit će karcinom jajnika do 70-te godine života***
- ***10 - 20 % žena s nasljednom mutacijom BRCA 2 gena razvit će karcinom jajnika do 70-te godine života***

Saznajte više na strani 41.

Kako se postavlja dijagnoza raka jajnika?

Premda bolesnice s rakom jajnika nemaju specifične simptome u ranom stadiju, na bolest se može posumnjati na osnovi nekih uobičajenih simptoma. Kako većina tumora raste i svojom dimenzijom počinju davati određene simptome, kod raka jajnika prvi simptomi mogu uključivati osjećaj nelagode u zdjelici ili abdomenu, pritiska ili čak bol. Kada su simptomi izraženi obično se radi o bolesnici s uznapredovalom bolešću gdje se na dijagnozu može posumnjati već samim ginekološkim pregledom. Najčešći simptomi koji se pojavljuju kod bolesnica s rakom jajnika ovise o veličini tumora i pritisku okolnih organa, ometanju prohodnosti crijeva s posljedičnim zatvorom stolice (konstipacija) ili potpunim zastojem prolaska stolice (ileus), stvaranju ascitesa (slobodna tekućina u abdominalnoj šupljini) kao i stvaranju pleuralnog izljeva (tekućina u grudnom košu).

Simptom = znak bolesti
Nespecifični simptomi ne mogu se povezati sa određenom bolešću.
Specifični simptomi vežu se uz određenu bolest ili sindrom.

Sindrom = skupina simptoma

SIMPTOMI RAKA JAJNIKA

- *Nema simptoma u ranoj fazi bolesti*
- *Nelagoda i pritisak u zdjelici i abdomenu*
- *Osjećaj napuhnutosti i oticanja trbuha uslijed stvaranja i zadržavanja vode unutar abdominalne šupljine*
- *Poteškoće s probavom - osjećaj sitosti neposredno nakon započinjanja obroka, nemogućnost probavljanja hrane.*
- *Konstipacija - zatvor stolice, blag i povremen do jako izraženog, radi mogućih tumora koji su onemogućili prohodnost debelog crijeva, najčešće završnog dijela*
- *Promjene u načinu mokrenja (npr. učestalije mokrenje)*
- *Dispareunija (bol prilikom spolnog odnosa)*
- *Mučnina*
- *Gubitak apetita*
- *Kratkoća daha – obično radi nakupljanja tekućine u grudnom košu i trbušnoj šupljini*

Kako je prethodno rečeno, jasnih simptoma nema u ranoj fazi bolesti. Ipak, pažljivom analizom i razgovorom s bolesnicama u kojih je rak jajnika dijagnosticiran uočen je jedan ili više navedenih simptoma tijekom 3 do 6 mjeseci prije postavljanja same dijagnoze što obvezuje žene na samosvjesnost vlastitog stanja i potrebu da se potraži stručna pomoć i pregled ginekologa. U hrvatskom zdravstvenom sustavu ženama je osigurana dostupnost ginekološke službe putem odabranih ginekologa primarne zdravstvene zaštite. Također, ženama stoje na raspolaganju specijalisti iz privatnog sektora kao i bolnički specijalisti, posebno u slučaju hitnoće. Dijagnostika s ciljem postavljanja u prvom redu sumnje, a kasnije eventualno i potvrde postojanja raka jajnika, uključuje čitav niz pretraga i konačno operacijski zahvat s patohistološkom analizom tkiva jajnika.

Ginekološki pregled

Na prvom mjestu dijagnostika započinje u ginekološkoj ambulanti uzimanjem detaljne anamneze, podaci koji su bitni za postavljanje sumnje na određena stanja i s kojima usmjeravamo medicinske pretrage. Sastavni dio svakog pregleda u ginekološkoj ordinaciji je tzv. ginekološki pregled koji uključuje pregled u spekulum (posebni instrument koji dozvoljava vizualizaciju dna rodnice, odnosno vrata maternice) prilikom kojega se može uzeti obrisak vrata maternice ("PAPA test" – PAPA obrisak) ili drugi obrisak za drugu namjenu (bakteriološku, virusološku itd). Slijedi bimanualni pregled prilikom kojega se s jednim ili dva prsta (kažiprstom odnosno kažiprstom i srednjim prstom) pregledavaju unutrašnji genitalni organi žene; maternica i adneksa (jajnik i jajovod). Drugom rukom, tzv. vanjskom rukom, opipavaju se zdjelične strukture kroz prednju trbušnu stijenku i određuje se njihova veličina i oblik, bolnost pri pomaku, izazvana nelagoda ili odnos prema okolnim strukturama. U normalnim stanjima maternica je lako dostupna struktura za pregled, lako se definira veličina, oblik, gibljivost i odnos prema drugim strukturama. U fiziološkim uvjetima jajnici su maleni i jedva pipljivi, dok se jajovodi ne mogu definirati putem ginekološkog pregleda. Abnormalni nalazi kao što su cistične ili tumorske tvorbe u području adneksa – ciste i tumori jajnika, pregledom s obje ruke mogu se napipati, i može se definirati njihov odnos prema okolini. Dodatak ovome pregledu može biti i rektalni pregled kojim definiramo odnos tumora sa završnim dijelom debelog crijeva. Dvije su osnovne dijagnostičke metode koje koristimo u rutinskoj ginekološkoj praksi, a uključuju transvaginalni ultrazvuk i određivanje tumorskih biljega (markera) iz seruma (krvi) žene.

PAPA obrisak = obrisak vrata maternice obojan metodom po Papanicolaou, uzima se štapićem s vatićem prilikom ginekološkog pregleda

Adneksa = izraz za jajnik i jajovod.



Slika: ginekološki pregled

Transvaginalni ultrazvuk

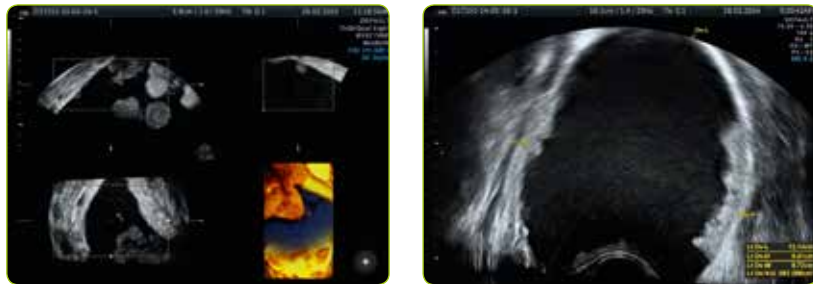
Upotreba ultrazvuka u ginekologiji je od presudne važnosti, posebno jer i iskustvo i opremljenost većine ambulanti u Hrvatskoj uključuje upravo navedenu dijagnostiku. U rukama iskusnog ginekologa ultrazvuk je moćno oruđe u postavljanju brze dijagnoze stanja unutrašnjih genitalnih organa u žena.

U ginekologiji se rutinski koristi tzv. transvaginalni ili vaginalni ultrazvuk odnosno sonografija. Naime, posebno konstruirana ultrazvučna sonda se kroz rođnicu postavlja na način da se prikažu zdjelični organi. Ovaj je pregled relativno dobro prihvaćen sa strane žena, a izvodi ga se u položaju za „ginekološki pregled“. Također se pregled može izvoditi i u drugim položajima, kao npr. na boku, sukladno stanju i pokretljivosti žene. Transvaginalnim ultrazvukom vizualiziraju se unutrašnji genitalni organi, maternica sa svim svojim karakteristikama i prepoznatljivim strukturama, kao i jajnici.

*Jajovodi se ne mogu vidjeti ultrazvučnim pregledom kada su uredni (fiziološki).
Prikaz jajovoda znači da se određeni patološki procesi događaju unutar jajovoda.*

Transvaginalnim ultrazvukom može se prikazati eventualno postojanje slobodne tekućine odnosno ascite-sa, što je često popratna pojava malignih procesa jajnika.

Transvaginalni ultrazvuk premda može s lakoćom vizualizirati patološke tvorbe, ciste i tumore u predjelu adneksa, nema veliku sigurnost niti točnost u predviđanju konačne dijagnoze. Druge tehnike ultrazvuka mogu se koristiti za dodatno proširenje vizualizacije pojedinih struktura, prvenstveno u abdomenu, jetre sa žučnom vrećicom, slezene, gušterače, bubrega, urinarnog kanalnog sustava (samo ako je proširen), limfnih čvorova oko velikih krvnih žila u abdomenu (donja šuplja vena i aorta) te eventualnih tumorskih masa u abdomenu kao i slobodne tekućine.



Slika: ultrazvučni prikaz maternice i jajnika s karcinomom jajnika.

Tumorski biljezi

Najšire poznat i najčešće određivani je tumorski biljeg CA 125 (karcinomski antigen). Više vrsta malignih tumora jajnika proizvodi ovaj tumorski biljeg koji zatim dospijeva u krvni optok iz kojega se putem analize uzorka krvi može laboratorijskim pretragama odrediti.

Kombinacija nalaza tumorskog markera CA 125 i transvaginalnog ultrazvuka uvelike pomaže liječnicima prilikom postavljanja sumnje na postojanje malignog oboljenja jajnika. Ipak, mora se naglasiti da ove dvije pretrage zajedno, kao i druge koje se mogu pridodati, ne mogu postaviti definitivnu dijagnozu, već služe samo u postavljanju sumnje na postojanje maligne bolesti jajnika.

Određene benigne bolesti mogu također biti praćene povišenim vrijednostima CA 125 kao što su menstruacija, dobroćudne ciste jajnika, miomi maternice, upalna bolest jajnika i zdjeličnih organa, adenomioza, endometrioza i većina upalnih stanja u abdomenu.

Osim tumorskog biljega CA 125, posebno u mlađih žena, i neke bjelančevine u krvi mogu biti povišene: humani korionski gonadotropin (HCG) poznat kao hormon trudnoće, zatim alfa fetoprotein i laktat dehidrogenaza (LDH) koja može biti povišena kod svih stanja koje dovode do propadanja skeletnih mišića, jetre, pluća i kože kao i kod nekih drugih stanja i bolesti. Određeni maligni tumori jajnika mogu izlučivati androgene hormone (muške spolne hormone) i kortizol koji zatim dovode do virilizacije ili sindroma Cushing. Povišeni mogu biti i ženski i muški hormoni – estradiol i testosteron, premda nemaju ulogu u postavljanju dijagnoze već se njihova uloga kasnije može definirati tijekom liječenja i praćenja bolesti. Isto vrijedi i za Inhibin B koji je dijelom specifičan za granulozu stanične tumore jajnika.

Kortizol = hormon kore nadbubrežne žlijezde

Virilizacija = prisutnost muških vanjskih obilježja u žena (uključujući i pojačanu dlakavost)

Cushingov sindrom = niz simptoma koji nastanu zbog povećanog lučenja kortizola (zaokruženo lice, grba na leđima, pojačano znojenje, debljina trupa)

Adenomioza = pojavnost sluznice maternice (endometrija) u stijenci maternice (miometriju).

Endometrioza = pojavnost stanica sluznice maternice (endometrija) izvan maternice.

Radiološke pretrage

Dotadne pretrage za određivanje proširenosti bolesti predstavljaju danas nezaobilaznu stepenicu. Široko korištena kompjutorska tomografija (CT) je nezaobilazna dijagnostička pretraga koja se može koristiti za određivanje proširenosti bolesti u abdomenu i prsnom košu, dok se magnetska rezonancija (MR) većim dijelom koristi za dijagnostiku zdjelice.

PET-CT (pozitronska emisijska tomografija s kompjutoriziranom tomografijom) je pretraga novijeg datuma i ne preporuča se koristiti kao osnovno dijagnostičko sredstvo prije postavljanja definitivne dijagnoze raka jajnika. PET-CT je slikovna pretraga u kojoj metabolički aktivni tumori proizvode određene spojeve koji se zatim izlučuju i „oboje“ radioaktivnim tvarima da bi ih zatim kompjutorizirana tomografija mogla očitati – njihovu veličinu, lokalizaciju i odnos prema drugim okolnim organima.

Obzirom na ograničenost dostupnosti ovih dviju pretraga, a posebno magnetske rezonancije, u rutinskoj praksi pribjegava se češće korištenju CT abdomena i eventualno toraksa, dok se magnetska rezonancija rijetko koristi za rutinsku dijagnostiku novotvorina u maloj zdjelici. Potrebno je naglasiti da je transvaginalni ultrazvuk u dijagnostici ginekoloških oboljenja bolja dijagnostička metoda od navedenih radioloških dijagnostičkih opcija.

Tomografija = slojeviti prikaz tijela (organa)



Slika: CT prikaz raka jajnika.

Prema smjernicama u Republici Hrvatskoj ova se pretraga koristi za praćenje uspjeha liječenja odnosno određivanja lokalizacije i proširenosti povrata bolesti.

Definitivna dijagnoza raka jajnika

Sve pretrage koje smo dosad nabrojali ne mogu postaviti definitivnu dijagnozu raka jajnika, već postavljaju samo sumnju na postojanje oboljenja sa određenim stupnjem sigurnosti u procjeni eventualne proširenosti bolesti.

Definitivna dijagnoza raka jajnika postavlja se isključivo patohistološkim pregledom uzetog materijala odnosno jajnika. Dakle, za postavljanje definitivne dijagnoze moramo bolesnicu podvrgnuti operacijskom zahvatu, odstraniti dio ili čitav jajnik i tek nakon pregleda patologa možemo dobiti konačnu dijagnozu malignog oboljenja jajnika. Nakon utvrđivanja patohistološke dijagnoze malignog oboljenja jajnika, patohistološkim se pregledom moraju analizirati i svi materijali koji su odstranjeni iz trbuha žene, prvenstveno s ciljem određivanja proširenosti bolesti.

U rutinskoj praksi postoje dva načina patohistološke analize materijala. Jedna se radi za vrijeme operacijskog zahvata – „intraoperacijska analiza materijala na smrznutom rezu“, a druga uključuje analizu tjedan do dva nakon završetka operacijskog zahvata. Odstranjeni se materijali uklope u parafinske blokove, narežu, oboje i analiziraju od strane specijalista patologije. Intraoperacijska analiza ima ograničenu točnost koja se kreće oko 95 % i ona se obično učini u 20-tak minuta. Taj nalaz pomaže ginekologu – operateru da donese odluku o vrsti operacijskog zahvata. Bez obzira na dobivenu intraoperacijsku dijagnozu svi materijali se moraju pomno analizirati nakon operacijskog zahvata kako bi dobili konačnu patohistološku dijagnozu u kojoj doznajemo ne samo da li se radi o malignoj bolesti jajnika, već se određuje čitav niz parametara važnih za definiranje vrste i stanja tumora i proširenosti bolesti iz čega se definira potreba za daljnjim liječenjem.

Upravo patohistološka analiza uzoraka odstranjenog tumora definira histološku vrstu tumora i sudjeluje u definiranju stadija bolesti što posredno određuje optimalni oblik i opseg liječenja.

Dijagnoza = izraz koji se u medicini koristi za prepoznavanje pojedine bolesti

Histološka podjela tumora jajnika

Tumori jajnika dijele se u tri osnovne kategorije.

Prvu kategoriju čini velika skupina benignih tumora jajnika.

Drugu skupinu čine tumori s ograničenim malignim potencijalom odnosno tzv: „borderline“. Za ove tumore u zadnje vrijeme koristi se i naziv „atipični proliferirajući tumori jajnika“.

Treću kategoriju čine maligni tumori jajnika.

Benigne tumore jajnika karakterizira rast jajnika, pa i do ekstremnih dimenzija, ali ne daju presadnice odnosno ne metastaziraju.

Dobročudni (benigni) tumori ostaju dobro ograničeni od okolnog tkiva, lako se odstranjuju i vrlo rijetko se ponovno pojavljuju. Uglavnom rastu sporo, i što su veći, rastu sporije. Stanice dobroćudnih tumora ne napadaju ostale zdrave stanice, ne urastaju u okolno tkivo niti u limfne ili krvne žile te se ne šire u limfne čvorove i druge dijelove tijela. Zloćudni (maligni) tumori rastu brzo i nezaustavljivo te urastaju u okolno zdravo tkivo. Stanice zloćudnih tumora uništavaju okolne zdrave stanice i strukture te ih je zbog toga, osim dok su vrlo mali, teško odstraniti u cijelosti. Vrlo često je potrebno odstraniti cijeli organ želi li se ukloniti svo vidljivo tumorsko tkivo iz organizma.

„Borderline“ tumori su heterogena skupna tumora jajnika čija je zajednička značajka da ih tvore stanice koje nisu niti benigne niti maligne, pa su definirani kao tumori niskog malignog potencijala.

Maligne tumore jajnika tvore maligne stanice koje imaju sposobnost rasta i diseminacije te se mogu širiti na okolna i udaljena tkiva i organe. Postoji više vrsta malignih tumora jajnika sukladno tkivu iz kojega su se razvili. Najčešći i najbolje poznati i istraženi su epitelni tumori jajnika ili kako ih još nazivamo – „rak jajnika“. Unutar ove skupine malignih tumora jajnika razlikujemo najčešće 7 podkategorija: serozne koji čine oko 85 % svim malignih tumora jajnika epitelnog podrijetla, endometrioidne, tumore svijetlih stanica (clear cell), mucinozne, karcinome tranzicijskog epitela i karcinome pločastih stanica. U sedmu podkategoriju ubrajamo nediferencirane karcinome jajnika.

Osim epitelnih malignih tumora u jajniku se mogu razviti ne-epitelni tumori u koje ubrajamo tumore spolnih stanica i stromalne tumore. Kako su ovi tumori rijetki neće biti obuhvaćeni u ovoj knjižici.

Borderline = engleska riječ za „granični“

Osim histološke podvrste raka jajnika važan čimbenik predstavlja i gradus tumora koji iskazuje atipičnost značajki samih malignih stanica kao i arhitekturu samoga tumora.

U slučaju raka jajnika najčešće se koristi gradus tumora označen sa 1 ili 3 odnosno „niski“ ili „visoki“. Niži broj i niski gradus znače bolju prognozu, a viši broj i visoki gradus lošiju prognozu.

Gradus = naziv za stupanj diferenciranosti (zrelosti) tumorskih stanica. Što je tumor nezreliji, mogućnost širenja bolesti je veća.

Histologija = medicinska znanost o tkivima, znanost koja proučava sastav organizma

Određivanje stadija bolesti (engl. staging)

Nakon što se uobičajeno otvara trbušna šupljina rezom od simfize do pupka, prvo se uzima slobodna tekućina (ako postoji) ili se ulije cca 100 ml fiziološke otopine i isperu organi. Tekućina se šalje na citološku analizu, odnosno određivanje prisustva malignih stanica.

Slijedi odstranjenje tumora jajnika i određivanje intraoperacijskog patohistološkog nalaza kojega radi specijalist patolog. Nalaz se u prosjeku čeka 20-tak minuta.

Nakon dobivanja patohistološke dijagnoze raka jajnika, operater detaljno pregledava sve abdominalne organe počevši od peritonealnih površina kupola ošita lijeve i desne hemidijafragme, jetre i slezene, malog i velikog omentuma (supra- i infrakoličnog dijela), želuca, tanko crijevo u čitavoj svojoj duljini kao i čitav tijek debelog crijeva, sve parijetalne peritonealne površine kao i organe male zdjelice i parijetalni peritoneum zdjelice.

U slučaju odsustva patoloških tvorbi na zdjelničnim i abdominalnim organima slijedi operacijski zahvat poznat kao „staging laparotomija“ gdje se uz kirurško odstranjenje maternice i drugog jajnika, crvuljka, infrakoličnog dijela omentuma (dijela trbušne maramice ispod razine poprečnog debelog crijeva), radi i odstranjenje limfnih žlijezdi iz zdjelice i para-aortnog dijela (do visine lijeve bubrežne vene) kao i višestruku biopsiju peritoneuma (pokrovnog epitela trbušne šupljine) zdjelice, bočnih jama i područja ošita.

Biopsije peritoneuma predstavljaju kirurški odstranjeni sitni dijelovi pokrovnog tkiva podložni za patohistološku analizu. Potrebno je također odstraniti svaku i najmanju tvorbu koja se vidi na abdominalnim organima kao i priraslice koje su eventualno nađene između tumora jajnika i okolnih struktura.

Sve navedeno je potrebno da bi se putem patohistološke analize utvrdila prisutnost odnosno odsutnost mikroskopskih tvorbi (mikroskopskih presadnica, metastaza) i mogao u konačnici odrediti točan stadij bolesti sukladno smjernicama koje određuje svjetsko udruženje ginekologa i opstetričara - FIGO (Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstetrique; engl: International Federation of Gynecology and Obstetrics).

Uobičajeni kirurški pristup uključuje laparotomijski put obavljanja operacijskog zahvata, putem reza na trbuhu koji se radi potrebe pristupa u gonjem abdomenu mora proširiti od vrha abdomena (tzv. ksifoidnog nastavka) prema dolje uz pupak do područja iznad simfize. U iznimnim slučajevima operacijski se zahvat može učiniti i putem laparoskopskog operacijskog pristupa, putem nekoliko manjih rezova, ali to ovisi o čitavom nizu čimbenika – dobi bolesnice, opremljenosti bolnice i iskustvu čitavog operacijskog tima.

Parijetalni peritoneum oblaže trbušnu šupljinu. Visceralni peritoneum oblaže organe u trbušnoj šupljini.

Para-aortni = nalazi se uz krvnu žilu aortu

Odabir optimalnog liječenja

Operacija, kemoterapija kombinacijom paklitaksela i karboplatine (terapija izbora)

Kirurgija = operacijsko liječenje

Primarni kirurški zahvat = operacijski zahvat tijekom kojega se postavlja dijagnoza i odstranjuje se tumor

TAH = totalna abdominalna histerektomija (odstranjenje maternice)

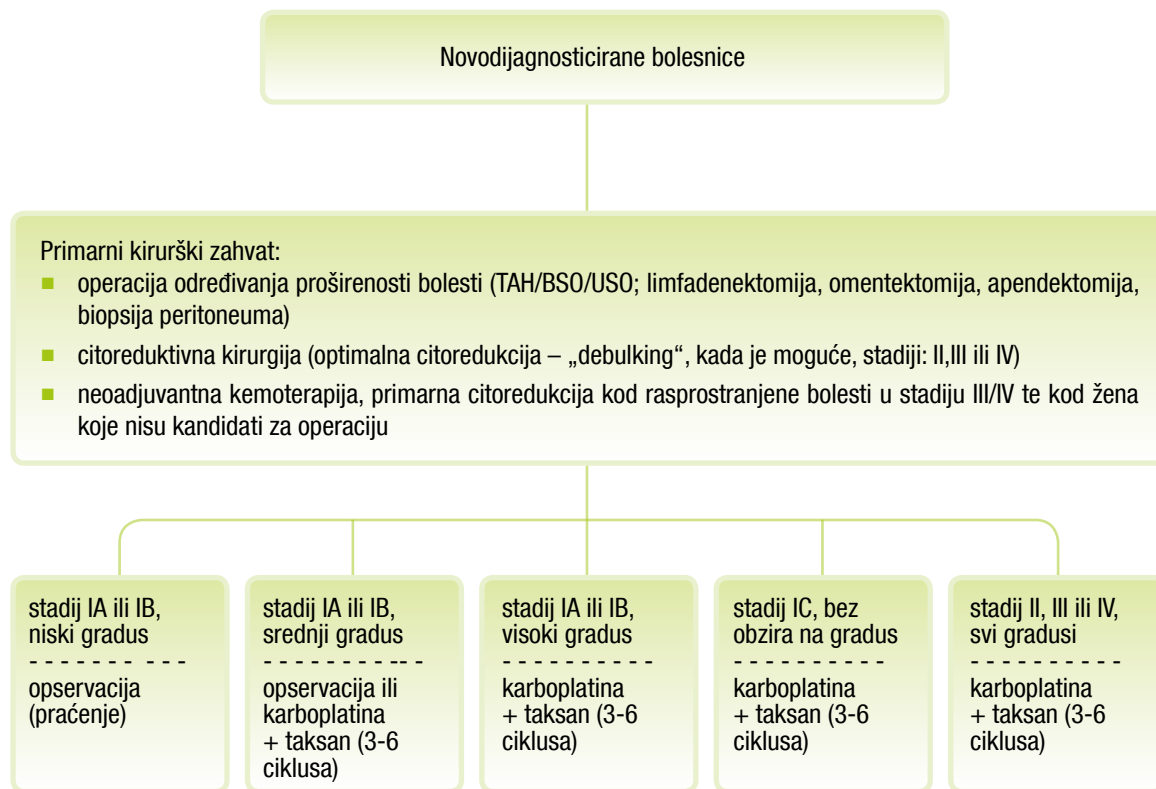
BSO = bilateralna (obostana) salpingooforektomija (odstranjenje jajnika i jajovoda)

USO = unilateralna (jednostrana) salpingooforektomija (odstranjenje jajnika i jajovoda)

Kemoterapija = liječenje specifičnim citotoksičnim lijekovima

Žene sa sumnjom na postojanje raka jajnika usprkos svim slikovnim i inim dijagnostičkim mogućnostima moraju se podvrgnuti operacijskom zahvatu kako bi se putem patohistološke analize postavila konačna dijagnoza. Planiranje operacijskog zahvata uz patohistološku dijagnozu tumora jajnika zahtijeva znatno veći broj informacija kako bi se mogao odabrati optimalan opseg kirurškog zahvata.

Slika prikazuje uobičajeni slijed dijagnostičkih i terapijskih zahvata uz dijagnozu raka jajnika.



Inicijalno liječenje karcinoma jajnika

INFORMACIJE VAŽNE ZA ODLUKU O PLANU OPERACIJSKOG ZAHVATA I DALJNJEG LIJEČENJA

Kirurški zahvat ima u prvom redu obvezu postavljanja dijagnoze raka jajnika. Dijagnoza se, kako je prethodno rečeno postavlja za vrijeme samoga operacijskog zahvata dok je bolesnica u operacijskoj sali na operacijskom stolu i u anesteziji. Po dobivanju intraoperacijske patohistološke dijagnoze raka jajnika operater sa timom stručnjaka iz navedenog područja donosi konaču odluku o vrsti i opsegu operacijskog zahvata sa ciljem – definiranja proširenosti bolesti i odstranjenja svih tumorskih presadnica vidljivih unutar abdominalne šupljine.

- *Starost bolesnice*
- *Opće stanje bolesnice*
- *Životno razdoblje žene (razdoblje prije puberteta, fertilna dob od 15. do 49. godine, nastup menopauze ili duboka starost)*
- *Reproduktivna anamneza koja uključuje u prvom redu trenutni broj djece kao i eventualno želju za budućim trudnoćama*
- *Podatak o postojanju srodnika sa rakom jajnika (obiteljski rak jajnika)*
- *Prethodne i sadašnje bolesti i liječenja*
- *Prethodni kirurški zahvati, posebno na genitalnim organima žene*
- *Rezultati provedenih kliničkih i slikovnih pretraga (opći fizikalni i ginekološki pregled, ultrazvuk, radiogram srca i pluća, CT i MR grudnog koša i/ili abdomena i/ili zdjelice, gastroskopija i kolonoskopija kao i druge specifične pretrage)*
- *Rezultati laboratorijskih testova – krvna slika, bubrežni i jetreni testovi*
- *Rezultati vrijednosti tumorskih biljega prije učinjenog operacijskog zahvata (ovi imaju veliku važnost u daljnjem liječenju bolesnice putem kojih se vrednuje učinak terapija)*

U rutinskoj kirurškoj praksi postoje dvije osnovne skupine bolesnica s rakom jajnika, jedna gdje se osim tumora na jednom ili oba jajnika ništa drugo ne vidi, odnosno svi drugi zdjelčni i abdominalni organi su uredna izgleda i druga skupina bolesnica gdje se osim tumora na jajniku (jajnicima) vide višestruke presadnice (metastaze) na zdjelčnim i/ili abdominalnim organima.

Osnovni kirurški pristup u prvome slučaju uključuje određivanje stadija bolesti putem traganja za eventualnim mikroskopskim žarištima bolesti (mikroskopske presadnice, metastaze).

U drugom slučaju, kada postoje vidljive presadnice po zdjelčnim/abdominalnim organima, cilj operacijskog zahvata uključuje odstranjenje presadnica (metastaza) sa svih zdjelčnih odnosno abdominalnih organa.

Kirurški zahvat

Cilj operacijskog zahvata je odstraniti čitav tumor iz abdominalne šupljine i postići takozvanu rezidualnu tumorsku masu „0“, odnosno, odstranjivanjem svih vidljivih tumorskih tvorbi, peritonealnih implantata i tumora koji su zahvatili razne organe ili dijelove organa odstraniti u cjelosti. Za takav kirurški pristup potrebno je imati osiguran multidisciplinarni tim liječnika stručnjaka iz više područja – radiologije, interne medicine odnosno kardiologije i gastroenterologije, ginekologije i ginekološke onkologije, anesteziologije i intenzivne medicine, digestivne i vaskularne kirurgije, urologije, citologije, patologije, radioterapije i onkologije, internističke onkologije, psihologije, fizikalne medicine i rehabilitacije, kao i stručnjake nekih drugih specijalnosti i medicinske sestre i fizioterapeute usmjerenog znanja. Iz navedenog je jasno da se takvi zahvati ne mogu provoditi u svim centrima, već svaka država organizira takve centre u bolnicama koje imaju raspoloživu stručnu skrb u kadrovskom smislu, potrebnu opremu i prostor namijenjen za liječenje bolesnica s uznapredovalim rakom jajnika.

Peritonealni implantati = u tekstu se odnosi na masu tumorskih stanica koja se raširila mjestimično po trbušnoj šupljini

Parakolično = uz debelo crijevo

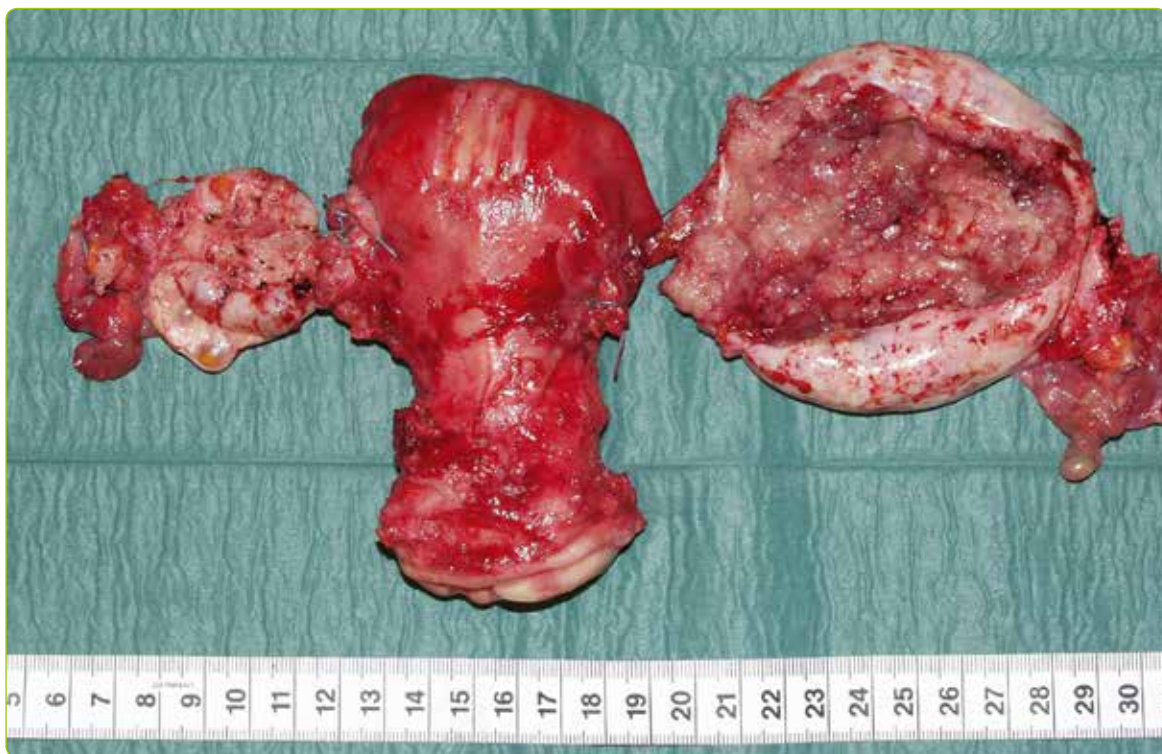
Debulking = engleska riječ za odstranjenje mase

Dijafragma = mišić koji dijeli trbušnu šupljinu od grudnog koša (prsišta)

Kirurški zahvati koji se izvode s ciljem odstranjenja svih vidljivih tumorskih tvorbi u abdomenu nazivaju se „maksimalna“ ili „optimalna“ citoredukcija odnosno engl. „debulking“. Standardni operacijski zahvati koji se pritom mogu koristiti uključuju histerektomiju i obostrano odstranjenje jajnika i jajovoda (adnektomija), odstranjenje omentuma (supra - i infrakoličnog dijela), parcijalna ili potpuna resekcija (odstranjenje) peritoneuma – pokrovnog epitela zdjelice, trbušnog zida, parakolično i dijafragme, resekcije crijeva (tankog i/ili debelog i završnog – rektuma), resekcija jetre, odstranjenje slezene, želuca, žučne vrećice, dijela ili čitave gušterače, mokraćnog mjehura i/ili mokraćovoda, limfnih čvorova zdjelice i para-aortnog područja, resekcija dijela mišićja abdomena, dijafragme i neke druge kirurške tehnike koje se rjeđe koriste.

Ako se ne uspije postići optimalna citoredukcija, odnosno ako se ne može postići potpuno odstranjenje svih vidljivih tumora u abdomenu, može se pribjeći „intervalnoj citoredukciji“ ili „intervalnoj debulking kirurgiji“ što podrazumijeva postavljanje definitivne dijagnoze na prvoj operaciji nakon koje slijede tri ciklusa kemoterapije. Nakon tri ciklusa kemoterapije bolesnica se ponovno podvrgava operacijskom zahvatu s ciljem potpune citoredukcije odnosno pokušaja potpunog odstranjenja svih tumorskih tvorbi u abdomenu. Primjena kemoterapije u velikom broju bolesnica dovodi do smanjivanja samih tumorskih tvorbi u abdomenu pa je samim time olakšano njihovo kirurško odstranjenje. Nakon provedenog drugog operacijskog zahvata bolesnica nastavlja s još tri ciklusa kemoterapije nakon čega slijedi procjena stanja bolesnice i eventualnog prisustva bolesti, te se donosi odluka o potrebi za daljnjim liječenjem.

Kirurški zahvat odstranjenja raka jajnika izvodi specijalist onkološke ginekologije.



Slika prikazuje odstranjenu maternicu s jajovodima i jajnicima, s karcinomom.

Podjela raka jajnika po stadijima

TNM je podjela koju je predložila Međunarodna unija za borbu protiv karcinoma (UICC - International Union Against Cancer), pri čemu „T“ označava lokalizaciju i opsežnost primarnog tumora, „N“ regionalne limfne čvorove: „Nx“ znači da se limfni čvorovi nisu odstranili odnosno nisu se histološki vrednovali; „N0“ znači da su analizirani limfni čvorovi bez tumorskih elemenata (negativni), „N1“ znači da su nađene ili mikroskopske ili makroskopske presadnice odnosno metastaze u analiziranim limfnim čvorovima. Oznaka „M“ znači prisustvo metastaza izvan regionalnog predjela. Ako nema udaljenih metastaza odnosno presadnica označava se sa „M0“, dok kod postojanja udaljenih metastaza označava se sa „M1“.

Usporedno s ovom klasifikacijom postoji i podjela na stadije koju je predložila Međunarodna ginekološka i porodiljska federacija za karcinom (FIGO).

U nastavku se nalazi detaljna tablica koja pojašnjava stadije bolesti sukladno zadnjoj klasifikaciji FIGO-a iz 2014. godine i usuglašena TNM klasifikacija.

Za detaljnije razumijevanje navedene klasifikacije stadija bolesti i značenja u smislu određivanja vrste terapije i prognoze potrebno je razgovarati sa liječnicima specijalistima ginekologije i opstetricije odnosno užim specijalistima ginekološke onkologije kao i sa specijalistima radioterapije i onkologije i sa užim specijalistima internističke onkologije. Svi navedeni stručnjaci mogu sudjelovati u provođenju pojedinih faza liječenja bolesnica s rakom jajnika i služe se upravo navedenom klasifikacijom bolesti.

U slučaju raka jajnika „M1“ znači postojanje udaljenih metastaza u plućima i organima izvan zdjelice i trbušne šupljine, a izuzetak čine metastaze unutar jetre i slezene i predstavljaju udaljene metastaze. Presadnice koje se nalaze na površini jetre i/ili slezene ne predstavljaju udaljene metastaze.

Rana bolest

Kategorija	FIGO klasifikacija iz 2014. godine	T stadij
Rana bolest	STADIJ I TUMOR OGRANIČEN NA JAJNIKE	T1
	I A Tumor ograničen na jedan jajnik (kapsula čitava) ili jajovod, nema tumora na površini jajnika, nema tumora na površini jajovoda, nema malignih stanica u ascitesu ili peritonealnom ispirku	T1a
	I B Tumor ograničen na oba jajnika (kapsula čitava) ili jajovoda, nema tumora na površini jajnika ili jajovoda, nema malignih stanica u ascitesu ili peritonealnom ispirku	T1b
	I C Tumor ograničen na jedan ili oba jajnika ili jajovoda sa slijedećim:	T1c
	IC1 Intraoperacijska ruptura ciste jajnika	
	IC2 Rupturirana kapsula prije operacijskog zahvata ili tumor na površini jajnika ili jajovoda	
	IC3 Prisutne maligne stanice u ascitesu ili peritonealnom ispirku	
	STADIJ II TUMOR OBUHVAĆA JEDAN ILI OBA JAJNIKA ILI JAJOVODA SA ŠIRENJEJEM NA ORGANE MALE ZDJELICE ILI PERITONEUM	T2
II A Širenje i/ili implantati na maternici i/ili jajnicima i/ili jajovodima		T2a
II B Širenje na druge intraperitonealne organe male zdjelice		T2b

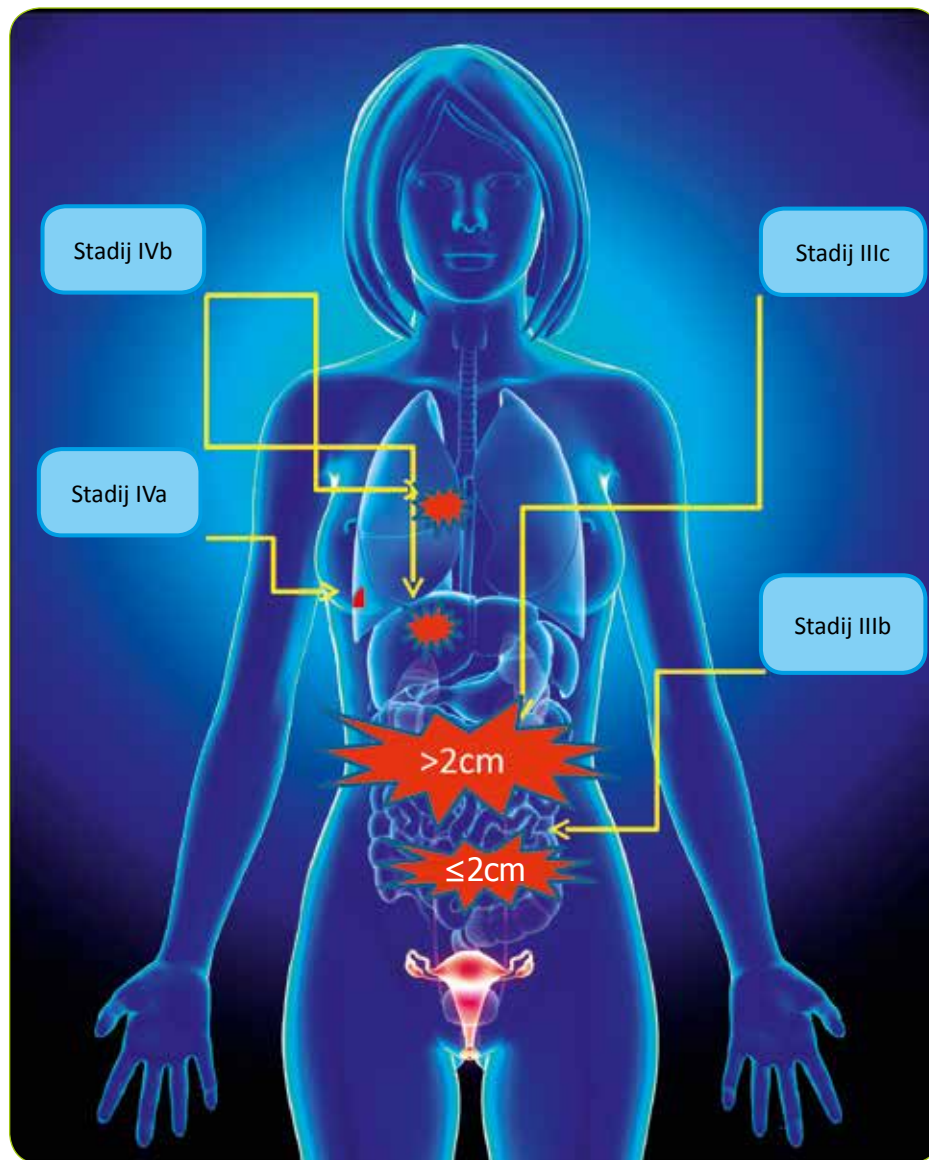
Uznappedovala bolest

Kod bolesnica koje imaju uznappedovalu bolest, bolest koja se proširila po trbušnoj šupljini i većim dijelom zahvatila više organa operacijski pristup kao i cilj kirurškog liječenja je drugačiji od prethodno navedenog. Određivanje stadija bolesti nakon dobivanja intraoperacijske histološke dijagnoze raka jajnika (jajovoda ili peritoneuma) je vrlo lako postaviti obzirom da se većina bolesnica nalazi u FIGO IIIC ili IV (a ili b) stadiju bolesti.

Kategorija	FIGO klasifikacija iz 2014. godine	T stadij
Uznappedovala bolest	STADIJ III TUMOR ZAHVAĆA JEDAN ILI OBA JAJNIKA ILI JAJOVODA ILI PRIMARNI KARCINOM PERITONEUMA SA CITOLOŠKIM ILI HISTOLOŠKIM DOKAZANIM RASAPOM BOLESTI NA PERITONEUMU IZVAN ZDJELICE I/ILI METASTAZE U RETROPERITONEALNIM LIMFNIM ČVOROVIMA	T3
	III A Metastaze u retroperitonealnim limfnim čvorovima sa ili bez mikroskopski zahvaćenog peritoneuma izvan zdjelice	T1, T2, T3a - N1
	III A1 Pozitivni retroperitonealni limfni čvorovi (citološki ili histološki potvrđeni)	
	III A1(i) Metastaze ≤ 10 mm u najvećem promjeru dimenzija tumora, ne veličina limfnog čvora)	T3a/ T3aN1
	III A1(ii) Metastaze > 10 mm u svom najvećem promjeru	
	III A 2 Mikroskopski implantati peritoneuma izvan male zdjelice sa ili bez pozitivnih retroperitonealnih limfnih čvorova	T3a/ T3aN1
	III B Makroskopske peritonealne presadnice izvan male zdjelice ≤ 2 cm u svom najvećem promjeru, sa ili bez metastaza u retroperitonealnim limfnim čvorovima	T3b/ T3bN1
	III C Makroskopske peritonealne presadnice izvan male zdjelice > 2 cm u najvećem promjeru, sa ili bez metastaza u retroperitonealnim limfnim čvorovima	T3c/ T3cN1

Metastaza = presadnica

Kategorija	FIGO klasifikacija iz 2014. godine	T stadij
	STADIJ IV Udaljene metastaze isključujući peritonealne metastaze	Svi T - Svi N, M1
	IV A Pleuralni izljev sa pozitivnom citologijom	
	IV B Metastaze organa izvan abdomena (uključujući ingvinalne limfne čvorove i limfne čvorove izvan abdominalne šupljine kao i parenhimne metastaze u jetri i slezeni (površne metastaze kapsule jetre i slezene pripadaju stadiju III))	



Slika: stadiji uznapredovale bolesti

Komplikacije kirurškog liječenja

Svako liječenje, pa tako i kirurško nosi sa sobom određeni udio mogućih komplikacija. U slučaju kirurškog liječenja raka jajnika komplikacije odnosno neželjene učinke možemo podijeliti u tri skupine.

Prvu skupinu čine uobičajene komplikacije kirurških zahvata u zdjelici odnosno u abdomenu u koje uključujemo strogo kirurške i anesteziološke komplikacije. Tu treba naglasiti mogućnost nastanka duboke venske tromboze, kardioloških (problemi u srčanom radu) i pulmoloških bolesti (problemi kod disanja), krvarenja u abdomen, postoperacijske infekcije, mogućnost ozljede praktički svih abdominalnih organa. Limfadenektomija (odstranjenje limfnih čvorova) posebno onih u zdjelici može imati za posljedicu i oticanje nogu kao posljedicu nakupljanja limfe u donjim ekstremitetima (limfedem nogu).

Druga velika skupina neželjenih učinaka standardnog kirurškog liječenja raka jajnika nastaje zbog potpunog odstranjenja reproduktivnih organa sa posljedicom nemogućnosti ostvarivanja trudnoće odnosno vlastitog potomstva. Upravo iz navedenih razloga kod bolesnica koje planiraju kirurško liječenje radi sumnje na rak jajnika potrebno je sveobuhvatno sagledati mogućnost odstranjenja reproduktivne sposobnosti. Samo u malom broju slučajeva dijagnoza i opseg bolesti će omogućiti da se tijekom kirurškog pristupa osigura ostanak barem dijela jednog jajnika sa jajovodom i maternicom. U svakom slučaju, plan liječenja ne bi smio podrediti kvalitetu liječenja u korist buduće trudnoće ako za navedeno ne postoje uvjeti koji su strogo propisani u stručnim smjernicama liječenja raka jajnika.

Treću skupinu neželjenih učinaka čine situacije nakon liječenja uznapredovalih stanja raka jajnika gdje se radi odstranjenja svih tumorskih presadnica moraju odstraniti dijelovi ili čitavi abdominalni organi. Problemi koji mogu nastati iz navedenog uključuju specifičnu simptomatologiju vezanu za odstranjenje određenog organa. Odstranjenje završnog dijela debelog crijeva zahtjeva formiranje kolostome (vrećice za prikupljanje izmeta na trbuhu). Odstranjenje žučne vrećice, slezene, dijela jetre ili mokraćnog mjehura, trbušnih odnosno mišića dijafragme kao i drugih dijelova abdominalnih organa može dovesti do stvaranja određenih specifičnih problema s kojima se bolesnica mora suočiti i svakodnevno nositi.

Osim gubitka reproduktivne sposobnosti, odstranjenje maternice i jajnika mlađe bolesnice uvođi u tzv. „kiruršku menopauzu“. Takve bolesnice znatno snažnije osjećaju nastup menopausalnih tegoba pa se preporučuje savjetovanje oko rješavanja navedenih simptoma. Mogućnost primjene hormonskog nadomjesnog liječenja (HNL) ovisiti će o mnogim čimbenicima, a najviše o vrsti tumora i stanju bolesnice. Takve odluke najbolje je donositi na individualnoj razini.

Kemoterapija raka jajnika

Epitelni rak jajnika koji čini 90 % svih tumora jajnika ima dobar odgovor (oko 80 %) na primjenjenu kemoterapiju nakon operativnog zahvata (adjuvantna, dodatna kemoterapija). Kemoterapija koristi lijekove za uništenje tumorskih stanica. Kod raka jajnika obično je to kombinacija nekoliko lijekova. Citostatici se mogu davati putem injekcija i infuzija (parenteralno) ili na usta (per os). Bez obzira na način primjene lijek ulazi u krvotok i prolazi kroz cijelo tijelo. Kemoterapija se primjenjuje u ciklusima: liječenje - period oporavka - liječenje - itd. Daje se 6 - 8 ciklusa što ovisi o proširenosti bolesti, tipu tumora i općem stanju bolesnice. Preko 40 godina laboratorijska ispitivanja i kliničke studije ispituju najrazličitije citostatike i njihove kombinacije u liječenju raka jajnika.

Kemoterapija može biti neoadjuvantna, primarna - prije operacije, dodatna (adjuvantna) - dodaje se operaciji i palijsativna. Koji će se oblik liječenja primijeniti ovisi o stadiju bolesti.

Od citostatika u adjuvantnoj terapiji najčešće se koriste: karboplatina, paklitaksel, cisplatina, ciklofosamid, adriamicin, a danas im se u bolesnica s uznapredovalim stadijima bolesti (FIGO stadij III i IV) dodaju novi lijekovi - inhibitori angiogeneze. Kemoterapija se primjenjuje kroz 4 - 8 ciklusa s razmakom od 3 - 4 tjedna između ciklusa.

Dobar odgovor na kemoterapiju nažalost u bolesnica s rakom jajnika ne znači i dugogodišnje preživljenje. Naime u preko pedeset posto bolesnica bolest se vraća unutar prve 2 godine. Mali broj tih bolesnica preživi duže od jedne godine.

Jedino u bolesnica stadija I (Ia, Ib) visokog stupnja diferenciranosti tumora nije potrebno nakon operacije provesti KT jer je petogodišnje preživljenje u tih bolesnica preko 95 %.

PRIMARNA KEMOTERAPIJA

Kemoterapija se u nekih bolesnica zbog uzapredovalosti bolesti i općeg stanja može primijeniti prije operacije. Uobičajeni naziv za takav oblik primjene je neoadjuvantna kemoterapija. Upotrebljavaju se isti citostatici kao i u dodatnoj (adjuvantnoj) terapiji: karboplatina, taksani, cisplatina, ciklofosamid, adriamicin.

Kemoterapija = liječenje specifičnim citotoksičnim lijekovima

Citostatik = lijek koji uništava stanice koje se brzo dijele (uključujući i tumorske stanice)

KT = kemoterapija

NAKT = neoadjuvantna kemoterapija

Intervalna citoredukcija termin je za kirurški citoreduktivni postupak koji se radi usred kemoterapijskog tretmana na pacijentica kod kojih je inicijalna citoredukcija neuspješno pokušana i kod kojih bolest reagira na kemoterapiju

Progresija = napredovanje bolesti

Inhibitori su molekule koje ili umanjuju aktivnost specifičnih enzima važnih za rast tumorskih stanica, ili je potpuno uništavaju.

PRAĆENJE BOLESNICA TIJEKOM KEMOTERAPIJSKOG LIJEČENJA

Kemoterapija koristi lijekove za uništenje tumorskih stanica. Kod raka jajnika obično je to kombinacija nekoliko lijekova. Citostatici se mogu davati putem injekcija i infuzija (parenteralno) ili na usta (per os). Bez obzira na način primjene lijek ulazi u krvotok i prolazi kroz cijelo tijelo. Kemoterapija se primjenjuje u ciklusima: liječenje - period oporavka - liječenje - itd. Daje se 6 - 8 ciklusa što ovisi o proširenosti bolesti, tipu tumora, općem stanju bolesnice i odgovoru na primijenjenu kemoterapiju.

Tijekom kemoterapije bolesnice redovito rade standardne laboratorijske pretrage uz određivanje tumorskog biljega CA 125 (ukoliko je on bio inicijalno povišen) prije svake slijedeće kemoterapije uz klinički pregled prije svakog ciklusa kemoterapije, a ginekološki pregled ovisno o početnom nalazu svaka 2 ili 3 ciklusa kemoterapije. Radiološke pretrage tijekom kemoterapije rade se prema potrebi, ovisno o simptomima koji se pojavljuju tijekom liječenja.

Posljedice kemoterapije

Posljedice kemoterapije ovise najviše o lijeku koji se primjenjuje, ali i o samoj bolesnici.

Kemoterapijom se uništavaju stanice koje se brzo dijele, a to su uz stanice raka i neke stanice u organizmu - krvne stanice, žlijezdani epitel u probavnom traktu, folikul kose. Utječe na rad srca i krvnih žila te može dovesti do poremećaja srčanog ritma ili povišenja krvnog tlaka.

Uništenjem krvnih stanica (eritrocita, leukocita, trombocita) onemogućava se obrana organizma od infekcije, dolazi do krvarenja i anemije.

Oštećenjem stanica folikula kose dolazi do ispadanja kose (alopecija).

Mučnina, povraćanje, proljevi, slabost, suhoća usta rezultat su oštećenja žlijezdanog epitela u probavnom sustavu.

Promjene osjeta u prstima ruku i nogu uz trnce posljedice su oštećenja perifernih živaca.

Mnogi od navedenih simptoma kratkog su trajanja i danas se uspješno preveniraju odgovarajućim lijekovima.

Uz nove citostatike i ciljanu terapiju dugotrajne posljedice su rijetke, no može se razviti slabost srca ili izazvati novi tumor npr. leukemija.

Gubitak kose kod primjene kemoterapije je privremen, te po prestanku provodene terapije kosa ponovo naraste.



Praćenje bolesnica nakon završenog liječenja

Po završetku liječenja bolesnice bi se morale kontrolirati kod ginekologa I onkologa svaka 3 mjeseca prvih godinu dana. Narednih godina potrebne su redovite kontrole u rjeđim razmacima (4 - 6 mjeseci), sukladno općem stanju bolesnice i kliničkom nalazu. Tijekom kontrole potrebno je učiniti ginekološki pregled (vaginalni i rektalni), tumorski biljeg CA 125, te klinički pregled onkologa. Ukoliko nalazi nisu uredni bolesnici se određuju daljnje radiološke pretrage. Interval između pregleda se s godinama povećava ukoliko su nalazi uredni.

PROGNOZA BOLESTI

Ukupno petogodišnje preživljenje bolesnica s rakom jajnika iznosi od 30 do 40 % (u prosjeku 35 %). Razlog relativno niskoj stopi (udjelu) preživljenja leži u činjenici da se bolest uvelike otkriva tek u uznapredovaloj fazi. Preživljenje bolesnica po stadijima bolesti prikazano je u tablici. Potrebno je spomenuti da je preživljenje viših stadija (III i IV) bolje ako se bolesnica liječi u većim centrima dok je slabije ako se liječenje provodi u manjim bolnicama.

Pet godišnje preživljenje bolesnica po stadijima bolesti

<i>I stadij</i>	<i>90 - 95 %</i>	<i>(prosječno 92 %)</i>
<i>II stadij</i>	<i>50 - 60 %</i>	<i>(prosječno 55 %)</i>
<i>III stadij</i>	<i>15 - 45 %</i>	<i>(prosječno 30 %)</i>
<i>IV stadij</i>	<i>0 - 10 %</i>	<i>(prosječno 6 %)</i>

INTRAPERITONEALNA KEMOTERAPIJA

Rak jajnika je bolest koja se širi po trbušnoj šupljini i osim intravenozne kemoterapije postoji primjena citostatika izravno u trbušnu šupljinu.

Poslije više od 50 godina istraživanja intraperitonealne kemoterapije i dalje postoje kontroverze o njenoj uspješnosti.

Neka ispitivanja intraperitonealne kemoterapije s cisplatinom uz paklitaksel pokazala su bolje preživljenje bolesnica u odnosu na standardne protokole no uz znatno veći broj komplikacija i povećanu toksičnost. Tako da se ovaj oblik liječenja i dalje provodi samo u okvirima strogo kontroliranih kliničkih studija.

TERAPIJA ODRŽAVANJA

Obzirom na sklonost brzom povratu bolesti kod raka jajnika postavlja se i pitanje terapije održavanja. To može biti visokodozažna kemoterapija s transplantacijom koštane srži, intraperitonealna kemoterapija, prolongirana kemoterapija (8 -12 ciklusa), sekvencijska kemoterapija s novim citostaticima, ciljana terapija, imunoterapija, hormonska terapija. Klinička ispitivanja faze III koja su do danas završena nisu dala odgovor koji oblik terapije održavanja je najbolji iako se uočava prednost primjene inhibitora angiogeneze u produženoj adjuvantnoj terapiji te PARP inhibitora u bolesnica s recidivom bolesti i BRCA mutacijama.

RECIDIV TUMORA

Usprkos sve radikalnijim kirurškim zahvatima i upotrebi novih citostatika više od 70 % bolesnica s uznapredovalim stadijima bolesti (III i IV) dobiti će povrat bolesti i umrijeti. Bolesnice s recidivom raka jajnika liječimo citostaticima ovisno o vremenu koje je proteklo od prethodne kemoterapije (karboplatina, taksani, cisplatina, ciklofosamid, adriamicin, topotekan, gemcitabin, a danas im se u bolesnica s uznapredovalim stadijima bolesti (FIGO stadij III i IV) dodaju novi lijekovi - inhibitori angiogeneze. Kemoterapija se primjenjuje kroz 4 - 8 ciklusa s razmakom od 3 - 4 tjedna između ciklusa).

Poboljšanje u liječenju ove skupine bolesnica vidi se u boljem poznavanju biologije stanica raka i razvoju novih ciljanih lijekova.

Imunoterapija = liječenje kojim se utječe na imuni sustav s ciljem direktnog ili posrednog uništenja tumorskih stanica.

Inhibitori angiogeneze = lijekovi kojima se zaustavlja stvaranje novih krvnih žila tumora, čime se neposredno zaustavlja njegov rast

PARP inhibitori = lijekovi koji sprečavaju popravak DNK

Recidiv = ponovna pojava bolesti (nakon postignutog oporavka, remisije)

Za one
koji žele
znati više

Pregled postupka liječenja i novosti u ciljanoj terapiji

U liječenju raka jajnika važan je multidisciplinarni pristup koji uključuje radikalni kirurški zahvat s ciljem odstranjenja makroskopski vidljive bolesti nakon kojeg slijedi kemoterapija na osnovi platine u kombinaciji s paklitakselom, ciklofosamidom, adriamicinom.

Kirurgija kao primarni oblik liječenja raka jajnika danas bi se morala provoditi samo u specijaliziranim ginekološkim centrima jer samo potpuna citoredukcija tumora i njegovih presadnica pruža bolesnicama šansu za bolje preživljenje.

Zadnjih deset godina kombinacija karboplatine s paklitakselom svaka 3 tjedna pokazala se najučinkovitijim protokolom u liječenju lokalno uznapredovalog raka jajnika.

Sva ispitivanja u ovom stoljeću koja su pokušala zamijeniti paklitaksel drugim citostatikom ili dodatak 3. citostatika nisu polučila značajnije poboljšanje u preživljenju bolesnica niti u odgovoru na liječenje. Također niti primjena citostatika intraperitonealno nije polučila očekivane rezultate.

Ispitivanje u Japanu pokazalo je bolji odgovor na liječenje uz produženje preživljenja s "dose-dense" kemoterapijom s tjednom primjenom paklitaksela.

Sva daljnja ispitivanja bila su usmjerena na nove oblike liječenja koji ciljano djeluju na tumorsku stanicu.

CILJANA TERAPIJA

U liječenju raka jajnika u zadnjih nekoliko godina učinjen je značajan napredak, posebno u primjeni novih ciljanih lijekova koji su učinkoviti u određenoj skupini bolesnica.

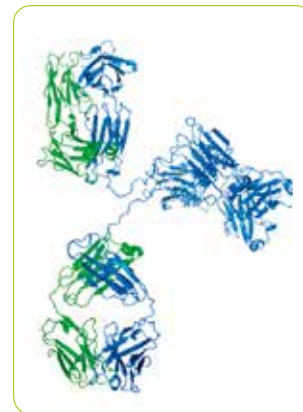
Najnovija ispitivanja u liječenju raka jajnika sve više uz konvencionalne protokole koriste i nove lijekove kao što su inhibitori angiogeneze, monoklonska protutijela, PARP (poli (ADP-riboza) polimeraza) inhibitori, hormoni. Klinička ispitivanja koja su uključila bolesnice sa seroznim rakom jajnika i pozitivnom BRCA mutacijom pokazala su da primjena PARP (poli (ADP-riboza) polimeraza) inhibitora utječe na odgovor na liječenje.

Za one
koji žele
znati više

ANGIOGENEZA

Razvoj antiangiogenog liječenja zadnjih nekoliko godina te velika uloga angiogeneze u razvoju raka jajnika posebno VEGF (vaskularni endotelni faktor rasta) receptora otvorila je put novim istraživanjima koja su kombinirala kemoterapiju s antiangiogenim liječenjem.

Angiogeneza je proces stvaranja novih krvnih žila i ključna je za rast zloćudnih novotvorina posebno nakon što dosegnu veličinu od 1 - 2 mm u promjeru. Dominantni regulator tumorske angiogeneze je vaskularni endotelni faktor rasta (VEGF) jedini angiogeni faktor prisutan u svim fazama rasta tumora. Kod žena s epitelnim rakom jajnika dokazano je da je pojačana ekspresija VEGF-1 i VEGF-2 u tumoru nezavisni, nepovoljni prognostički čimbenik. Među histološkim tipovima, VEGF ekspresija je češća kod seroznih tumora i tumora svijetlih stanica. VEGF se izlučuje u ascitesu i njegova je koncentracija u malignom ascitesu 50 - 200 puta veća nego u ascitesu nemalignog porijekla. Povišene vrijednosti VEGF u serumu žena s epitelnim rakom jajnika udružene su s lošijom prognozom. Bevacizumab, humano monoklonsko protutijelo na VEGF-A je prvi antiangiogenetski pripravak koji se primjenio u liječenju epitelnog raka jajnika u primarnom liječenju i kod povrata bolesti u točno propisanim uvjetima.

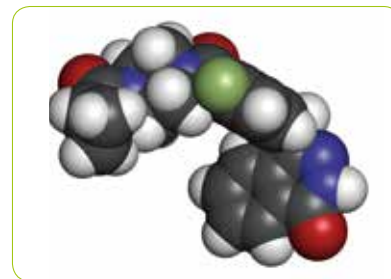


GENSKA TERAPIJA

Primijećeno je da oko 20 % bolesnica s epitelnim seroznim rakom jajnika ima mutaciju gena BRCA 1 i 2.

PARP (poli (ADP-riboza) polimeraza) enzim je neophodan za učinkovit popravak jednolančanih lomova DNK. Olaparib, inhibitor enzima humane poli (ADP-riboza) polimeraze (PARP-1, PARP-2, i PARP-3) se primjenjuje u terapiji održavanja nakon provedene druge linije kemoterapije u platinum osjetljivom recidivu raka jajnika, jajovoda ili primarnog peritonejskog raka seroznog tipa visokog stupnja zloćudnosti.

Kod povrata bolesti u tih bolesnica odgovor na ponovnu kemoterapiju na osnovi cisplatine je izvrstan. No, nažalost usprkos dobrom odgovoru na samu primjenu kemoterapije bolest se ponovno vraća u visokom postotku. Primjenom olapariba u terapiji održavanja nakon provedene kemoterapije odgađa se povrat bolesti.



Spomenuti lijekovi registrirani su u Republici Hrvatskoj, ali se u trenutku izrade knjižice ne nalaze na listi lijekova HZZO-a te se ne primjenjuju u svakodnevnoj kliničkoj praksi.

Za one
koji žele
znati više

Postgenomska era = izraz za razdoblje nakon otkrića genoma čovjeka 2001.

Gen = osnovna jedinica nasljedne informacije spremljena u DNK.

DNK = deoksiribonukleinska kiselina

Genom = svi nasljedni podaci obuhvaćeni u DNK

Prevenција nasljednog raka jajnika

Dr. sc. Sonja Levanat, Laboratorij za nasljedni rak, Zavod za molekularnu medicinu Instituta "Ruđer Bošković" Zagreb

Sada već u postgenomskoj eri sve je usmjereno na populacijske i individualne aspekte razvoja novih strategija liječenja.

Tome su pomogla sada već davna otkrića da mutacije gena BRCA 1 i 2 povećavaju rizik obolijevanja u rizičnim populacijama.

Mada je rak dojke patohistološki i genetički heterogena bolest, u obiteljima sa dva, tri i više slučajeva oboljelih utvrđeno je da se radi o naslijeđenim mutacijama u dva gena, čime dolazi do promjena koje mogu uzrokovati nastanak bolesti. Geni BRCA 1 (od engl BReast CAncer 1) i BRCA 2 (od engl BReast CAncer 2) dok nisu mutirani sudjeluju u kontroli staničnog rasta i ne stvaraju zdravstvene probleme. Međutim, može se dogoditi da osoba naslijedi mutaciju jednog ili oba BRCA gena, čime se narušava normalna funkcija gena.

Osoba koja je naslijedila mutaciju ima povećan rizik za rak dojke, ali i jajnika i velika je vjerojatnost da će tu mutaciju prenijeti na svoje potomstvo. Izračunato da je 20 - 30 % nasljednih slučajeva povezano s mutacijama u genima BRCA 1 i 2.

Geni sadrže sve upute za proizvodnju bjelančevina, izgradnju i funkcioniranje živog organizma. Geni se prenose s roditelja na potomstvo.

Mutacije u genima BRCA 1 i BRCA 2 mogu se naslijediti s obje strane obitelji. Svaki od roditelja može prenijeti na potomstvo mutaciju u genima BRCA. Zbog toga je važno obuhvatiti cjelokupnu obiteljsku povijest bolesti za rak dojke i jajnika s majčine i očeve strane kod određivanja genetskog rizika. Ako je majka ili otac nositelj mutacije vjerojatnost da će dijete naslijediti istu mutaciju jest 50 %, neovisno o spolu djeteta. To ne znači da će dijete razviti rak, već da ima naslijeđen gen s mutacijom i potencijalno veći rizik za bolest. Mnogobrojna istraživanja pokazala su da žene s mutacijom bilo u genu BRCA 1 ili BRCA 2 imaju 50 - 87 % rizik za nastanak raka dojke i 15 - 44 % rizik za nastanak raka jajnika do sedamdesete godine života.

Žene kojima je dijagnosticiran rak dojke, a nosioci su mutacija, rizik za razvoj drugog primarnog karcinoma dojke u sljedećih 10 godina je 35 - 43 %, a za rak jajnika 7 - 13 %.

Osobe nosioci mutacija u genima BRCA 1 i 2 koje su već imale rak dojke imaju 65 % veći rizik za razvoj drugog primarnog karcinoma dojke do sedamdesete godine života.

Muškarci sa mutacijom u genima BRCA imaju 5 - 10 % vjerojatnost za razvoj raka dojke, dok kod muškaraca koji nemaju mutacije ta vjerojatnost iznosi samo 0,1 %. Kod muškaraca nosioca mutacija postoji i povećan rizik za rak prostate u mlađoj životnoj dobi. A do sedamdesete godine života rizik raste do 16 %.

Za one koji žele znati više

Povećan rizik za razvoj maligne bolesti za npr. 10 % znači da će svaka 10. osoba dobiti rak.

Ekson = slijed nukleotida u DNK

Nukleotid = najmanja građevna jedinica DNK

Mutacija = trajna i nasumična promjena genetskog materijala

Polimorfizam = raznolikost

I muškarci i žene nosioci mutacija u genima BRCA imaju povećan rizik za rak gušterače, te postoji i rizik za razvoj raka debelog crijeva, maternice i melanoma. Dakle, nasljedna sklonost za rak dojke i/ili jajnika može se odrediti određivanjem mutacija u dva gena, BRCA 1 i BRCA 2.

Shematski prikaz gena BRCA 1 i BRCA 2. Geni i BRCA 1 i BRCA 2 su relativno veliki, sadrže 24 (BRCA 1) odnosno 27 (BRCA 2) eksona, koji se prepisuju u bjelančevine. Osobito je dugačak ekson 11.

BRCA 1



BRCA 2



BRCA 1

Gen BRCA 1 ima 3,4 kb, sadrži 24 eksona, a posebno je velik ekson 11. Njegov proteinski produkt kodira 190 kDa protein, sa 1863 amino kiseline.

BRCA 2

Gen BRCA 2 ima 2,5 kb, sadrži 27 eksona, a posebno je velik ekson 11. Njegov proteinski produkt kodira protein od 380 kDa.

Bjelančevine koje ova dva gena kodiraju imaju jako važnu ulogu u životu stanice, to su proteini koji spadaju u skupinu proteina koji popravljaju oštećenja na DNK. Radi se o složenim mehanizmima, u kojima proteini BRCA 1 i 2 stupaju u odnose sa mnogim molekulama, tijekom kojih se oštećenja na DNK popravljaju, ali ako je BRCA 1 ili 2 mutirana ili oštećena, onda je i njihova funkcija oštećena.

Danas je poznato nekoliko tisuća mutacija i polimorfizama u genima BRCA 1 i 2, čak preko 3500. Nema poznatih mjesta na genu („vrućih mjesta”), osim u nekoliko slučajeva, što znači da su mutacije rasprostranjene posvuda duž svih eksona.

KOLIKO SU ČESTE MUTACIJE U GENIMA BRCA 1 I BRCA 2 U OPĆOJ POPULACIJI?

Nasljedne mutacije u genima BRCA su relativno rijetke u općoj populaciji. Frekvencija nositelja mutacija procjenjuje se u rasponu 1 na 300 do 1 na 800. Već je spomenuto da je oko 10 % svih slučajeva raka dojke i jajnika nasljedno, od čega oko 25 % otpada na osobe s mutacijama gena BRCA 1 i 2. Prihvaćeno je da određivanje statusa ta dva gena govori o riziku od karcinoma dojke i jajnika u ljudi s obiteljskom sklonošću.

Za one
koji žele
znati više

Genetsko savjetovanje

Svaki medicinski centar trebao bi imati educiranog liječnika koji provodi genetsko savjetovanje za pacijente i njihove obitelji za koje se sumnja da imaju nasljednu sklonost za bolest. Genetsko savjetovanje provodi se prije i poslije testiranja. Prije testiranja, genetski savjetnik, na temelju određenih kriterija, procjenjuje da li osoba spada u visokorizičnu skupinu, objašnjava prednosti i nedostatke testa i nakon njegove procjene pacijent može pristupiti testiranju. Liječnik također procjenjuje je li za tu osobu uopće dobro da zna kako pripada u visoko rizičnu skupinu, jer na neke ljude to može djelovati umirujuće i motivirati ih da se zaštite redovitim kontrolama, a drugima izaziva stres i paniku te im može nanijeti više štete nego koristi. Uz to se popunjava upitnik iz kojeg je vidljivo postoje li čimbenici koji upućuju na to da je netko kandidat za testiranje. Na kraju osoba mora dati i pismeni pristanak da se želi testirati.



Rezultati testiranja ukoliko su negativni ne isključuju mogućnost obolijevanja od zloćudne bolesti, kao što ni pozitivni rezultati nisu sigurna potvrda da će ispitanik na kraju oboljeti od raka dojke i /ili jajnika, jer osim genetskih predispozicija na razvoj ove zloćudne bolesti utječu i brojni drugi faktori. Rezultati ovakvog istraživanja liječnicima omogućavaju pojačani režim praćenja žena iz rizične skupine, pravovremeno uklanjanje tumora te učinkovitije protokole kemoterapije.

Potencijalni kandidati za testiranje mutacija u genima BRCA 1 i BRCA 2 su:

- osobe koje imaju dva ili više bliskih rođaka s rakom dojke (majka ili dvije sestre)
- osobe koje u obitelji imaju rak dojke prije 50. godine života,
- osobe koje u obitelji imaju rak dojke u više od jedne generacije,
- osobe koje imaju više članova obitelji s rakom u obje dojke,
- osobe u obitelji s rakom jajnika,
- osobe kod kojih se javi obostrani rak jajnika prije 40. godine života,
- osobe kojima jedna ili više osoba u obitelji ima mutacije gena BRCA 1 i BRCA 2.

Važnost testiranja na gene BRCA 1 i BRCA 2 kada se ne radi o nasljeđu

Značaj testiranja na promjene u genima BRCA 1 i BRCA 2 biti će važan u novim ciljanim terapijama. Naime, klinička istraživanja pokazuju da tumori s mutacijama u tim genima mogu biti osjetljivi na tzv. PARP inhibitore (inhibitori enzima poli(adeninozin difosfat riboza) polimeraze 1), više na strani 40.

Za one
koji žele
znati više

Koje su prednosti i nedostaci testiranja na gene BRCA?

Prednosti:

- testiranjem se može razjasniti rizik od specifičnih tumora
- testiranje može povećati osjećaj samokontrole i smanjiti stres pacijenta
- za obitelji u kojima postoji poznata mutacija, negativni rezultat testa smanjuje pacijentov rizik da će dobiti rak dojke ili jajnika na rizik jednak općoj populaciji
- testiranje može pomoći pacijentu kod izbora prevencije (rani probir, kemoprevencija, kirurške opcije) i stila života
- testiranjem se može pomoći informiranju ostalih članova obitelji o potencijalnom riziku
- za pacijente s rakom, pozitivni rezultat može smanjiti osjećaj samokrivnje i dati objašnjenje za razvoj raka
- žene koje su imale rak dojke i testiranjem im je otkrivena mutacija u genima BRCA 1 i/ili 2 imaju veliku vjerojatnost da će dobiti i rak jajnika (nađena mutacija je vrlo vrijedan podatak kirurzima na temelju kojeg preporuča ženama, ako više ne žele rađati, odstranjenje jajnika)
- ako je osoba već imala rak, pozitivan rezultat povećava vjerojatnost za razvoj drugog primarnog raka

Nedostaci:

- testiranje može uzrokovati stres
- pozitivni rezultati mogu rezultirati osjećajem krivnje ili straha od potencijalne vjerojatnosti prenosa mutacija na potomke
- iako vrlo rijetko, pacijent se može suočiti sa diskriminacijom kod zapošljavanja ili kod osiguravajućih kuća u slučaju pozitivnih rezultata
- osobe s negativnim testom mogu biti u uvjerenju da ne postoji vjerojatnost za razvoj raka
- postoji mogućnost lažno negativnih rezultata; naime osim visoko penetrirajućih gena BRCA postoje i nisko penetrirajući geni čije mutacije dovode do blago povećanog rizika nastanka raka
- ponekad se u BRCA 1 i BRCA 2 genima otkriju varijante za koje se ne zna da li su klinički značajne, odnosno dovode li do razvoja tumora

Za one
koji žele
znati više

Kako se radi testiranje na mutacije u genima BRCA 1 i 2?

Testiranje na prisutnost mutacija u tim genima može se raditi iz pune krvi (ako se određuje nasljedna sklonost) ili iz tkiva tumora (ako se želi utvrditi status tih gena kada je riječ o trostruko negativnim tumorima dojke ili tumorima jajnika). Testovi koji se provode dosta su složeni jer se trebaju analizirati svi eksoni. Naime, mutacije mogu biti bilo gdje na genu, mogu biti raštrkane po svim eksonima u vidu promjena u jednom nukleotidu ili kao veće ili manje insercije i /ili delecije (čak cijelih eksona). Osim za populaciju Aškenazi Židova (za koje se određuju samo tri tipične mutacije) pokazalo se da nema tipičnih (tzv. „vrućih“) mutacija za određenu populaciju. Dakle, i kod nas u Hrvatskoj analiziraju se cijeli geni. Laboratorij koji radi takvo testiranje treba imati certifikat koji izdaje The European Molecular Genetics Quality Network (EMQN). U Hrvatskoj, u trenutku izrade ove knjižice, to radi Laboratorij za nasljedni rak u Zavodu za molekularnu medicinu na Institutu "Ruđer Bošković", u suradnji sa klinikama. Također, postupci kojima se radi takva analiza prihvaćeni su od strane EMQN-a, i spomenuti laboratorij ih se pridržava. Naime, postupak je uhodan analiziranjem zdravih osoba.

Situacija u Hrvatskoj

Zaključno možemo reći da je testiranje na promjene u genima BRCA 1 i 2 osobito važno kod osoba koje spadaju u rizičnu skupinu i nisu još razvile bolest. Istraživanja u Hrvatskoj (kao i u svijetu) su pokazala da je 10 % slučajeva raka dojke i jajnika nasljedno, da trećina oboljelih iz rizične skupine ima mutacije u genima BRCA 1 i 2, te da oko 5 % osoba (koje su zdrave i nisu razvile bolest a spadaju u rizičnu skupinu) nose mutacije u tim genima (ali rizik razvoja bolesti raste sa godinama života). Smatramo da je i to način koji može doprinijeti ranoj detekciji, odnosno prevenciji.

Testiranje BRCA mutacija vezanih uz nasljedni rak dojke i jajnika uvršteno je na listu dijagnostičkih postupaka Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje. Dijagnostika je u postavljanju u KBC Zagreb, KBC Rijeka i KBC Split.

Psihološko savjetovanje

Doc. dr. sc. Marijana Braš, dr. med., psihijatar-psihoterapeut, Klinika za psihološku medicinu Kliničkog bolničkog centra Zagreb

Psihoonkologija se bavi razumijevanjem i liječenjem psiholoških, emocionalnih, socijalnih, duhovnih i funkcionalnih aspekata karcinoma, s naglaskom na bolju kvalitetu života bolesnika u svim fazama liječenja.

Psihološki faktori važni su u prevenciji karcinoma, a sve je jasniji i utjecaj psihijatrijskih poremećaja na pojavljivanje i progresiju bolesti te preživljavanje.

Većina suvremenih centara za liječenje raka u svijetu ima psihoonkologe kao dio onkološkog tima, upravo u cilju prepoznavanja i optimalnog liječenja često prisutnih psihijatrijskih poremećaja.

Psihičke posljedice dijagnostike i liječenja raka:

- emocionalna nestabilnost, neizvjesnost, promjena perspektive o budućnosti, prijetnja mogućom smrti, osjećaji usamljenosti, napuštenosti, marginalizacije, stigmatizacije, interpersonalni problemi
- razni anksiozni i depresivni poremećaji, poremećaji prilagodbe, seksualne disfunkcije
- psihološki utjecaj prisutan je i kod supruga, partnera, djece i roditelja

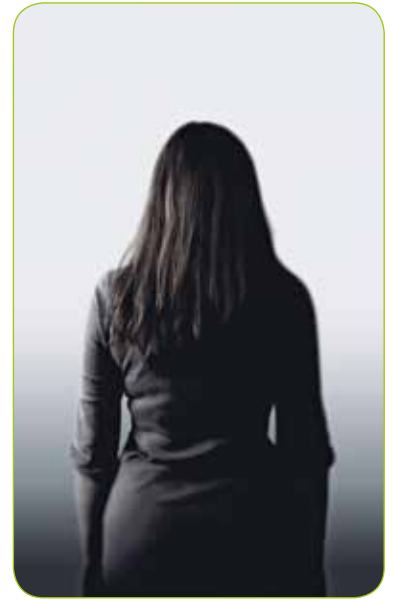
Liječenje psiholoških poremećaja u bolesnica s rakom jajnika:

- po potrebi se primjenjuju lijekovi koji se inače primjenjuju u liječenju depresije, anksioznosti i sl.
- psihoterapijske intervencije:
 - individualne ili grupne
 - partnerska (bračna) psihoterapija
 - obiteljska psihoterapija
 - psihoedukativne aktivnosti, relaksacija, razvoj vještina suočavanja i sl.

Psihoterapija je prilika da se izraze emocije, dobije podrška i smanji anksioznost, strah i depresija. Psihijatar je izvor smislene informacije koji pomaže da se pacijent suoči s pesimističnim razmišljanjima i razmisli o životnim, zdravstvenim, obiteljskim i poslovnim prioritetima.

Vodeći problemi u raznim fazama dijagnoze i liječenja:

- Prilagodba na povećan genetski rizik za karcinom kod asimptomatskih, zdravih žena koje imaju veći rizik zbog obiteljske anamneze ili genetskog testiranja - često imaju izraženu anksioznu simptomatologiju koja zahtijeva psihološku podršku;
- Tijekom kemoterapijskog liječenja cilj je psihosocijalnih intervencija ojačati kapacitet žene da uspješno podnese zahtjeve liječenja i nuspojave, smanji distres i bolje se nosi s raznim simptomima (tjeskoba, mučnina, povraćanje, bol, depresija);
- Žene koje su završile aktivno liječenje imaju strah od povrata bolesti, frustraciju trajno promijenjenim tjelesnim izgledom i povratkom na radno mjesto i sl. Kod ovih je žena korisna suportivna psihoterapijska intervencija;
- Tijekom palijativnog liječenja izrazito je važna dobra psihološka podrška bolesnici i njezinoj obitelji.



Rehabilitacija nakon karcinoma jajnika

Ivan Sunara, dr. med., specijalist fizikalne medicine i rehabilitacije, Opća bolnica "Dr. Ivo Pedišić" Sisak

Dodatna važna pitanja koja se postavljaju u liječenju karcinoma jajnika, jajovoda i peritoneuma su: kvaliteta života, kroničan umor i kontrola fizičkog i mentalnog zdravlja.

Najčešće funkcionalne tegobe uglavnom nastaju zbog psihičkih tegoba, te se javljaju u vidu boli, umora i anksioznosti. Pomoć u poboljšanju funkcionalnosti i kvalitete života bolesnica s rakom jajnika može nam dati i fizikalna i rehabilitacijska medicina.

Ukoliko je potrebna, cilj rehabilitacije je poboljšanje pokretljivosti u nogama i slabinskoj kralježnici, kao i smanjenje boli, uz povećanje funkcionalnosti, mišićne snage i izdržljivosti, a u svrhu poboljšanja kvalitete života.

Osim pomoći u rješavanju problema vezanih uz fizičko zdravlje, ovim bolesnicama treba pružiti moguću medicinsku i društvenu pomoć u rješavanju psiholoških i emocionalnih problema, socijalnih problema, prilagodbi na radnom mjestu i u kući, te seksualnih problema.

Terapijsko vježbanje (fiziikalna terapija) uključuje sustavno provođenje planiranih fizičkih pokreta, položaja, te aktivnosti osmišljenih za poboljšanje funkcije i smanjenja boli.

Ortoze i druga pomagala, uključujući udlage posebno dizajnirane za određeni zglob ili dio tijela, koriste se u svrhu smanjenja boli i poboljšanja funkcije.



Fizikalno-rehabilitacijske metode uključuju terapijske vježbe u dvorani, ali i u bazenu (hidroterapija), primjenu topline i hladnoće, električnih podražaja (transkutana nervna stimulacija [TENS] uređaj), korištenje ortoza i drugih pomagala (štapovi, hodalice, potporni "steznici" za kralježnicu i slično) u svrhu funkcionalnog poboljšanja, kontrole simptoma, ili oboje. Specifično liječenje uključuje liječenje poremećaja poput limfedema, prijeloma i slično i u tu svrhu koristi se masaža.

Intermitentna pneumatska kompresija koristi pumpu koja ciklički upuhuje i ispuhuje šuplje plastične čarape, dajući vanjsku kompresiju potkoljenicama, a ponekad i natkoljenicama.

Američko društvo za kliničku onkologiju - ASCO, American Society of Clinical Oncology

Redovitim tjelovježbom mogu se bolje kontrolirati simptom. Prilikom vježbanja dolazi do povećanog lučenja tvari u mozgu koje smanjuju bol (endogeni endorfini i enkefalini). Druge prednosti terapijske vježbe su povoljni učinci na krvni tlak, povećanje mišićne snage, fleksibilnosti i izdržljivosti.

Fizički modaliteti kao korištenje hladnih sredstava (led, gel, oblog) koriste nam kao pomoćne metode u liječenju blage do umjerene boli. U bolesnica s rakom jajnika ne preporuča se stavljanje toplih obloga, grijanje ili transkutana nervna stimulacija (TENS) u području abdomena. Hladne procedure dovode do smanjenja grča u mišićima, upale i edema.

Limfedem tretman uključuje njegu kože i izbjegavanje trauma, ručnu limfnu drenažu, intermitentnu pneumatsku kompresiju i vježbe. Ako se smanji limfedem kod pacijentice dolazi i do smanjenja boli, zbog smanjenog neugodnog rastezanja i težine u ekstremitetu (uglavnom nogu), te zbog smanjenog pritiska tekućine na živce u ekstremitetima. Limfedem je rijedak u bolesnica s rakom jajnika.

PREVENCIJA I LIJEČENJE PERIFERNE NEUROPATIJE UZROKOVANE KEMOTERAPIJOM

Postoje preporuke Američkog društva za kliničku onkologiju za prevenciju i liječenje ovog poremećaja. Za prevenciju se preporučuje uporaba acetil-L-karnitina, alfa lipoične kiseline, nekih antidepresiva, kalcija i magnezija, kao i omega-3-masnih kiselina, dok se ne preporuča dodatno uzimanje E vitamina.

No, ipak treba naglasiti da su dokazi o učinkovitosti navedenih preparata dvojbeni, odnosno da neće djelovati preventivno kod svih bolesnica.

Za liječenje se preporučaju neki lijekovi iz skupine antidepresiva ili antikonvulziva (lijekovi za epilepsiju). Ponekad se može pokušati i s pripravkom gela pripremljenog u ljekarni koji sadrži kombinaciju nekoliko gore navedenih lijekova.

Što kada se bolest ponovno vrati?

DIJAGNOSTIKA POVRATA BOLESTI UKLJUČUJE SVU PRETHODNO OPISANU DIJAGNOSTIKU, KAO I KIRURŠKE TEHNIKE I KEMOTERAPIJU.

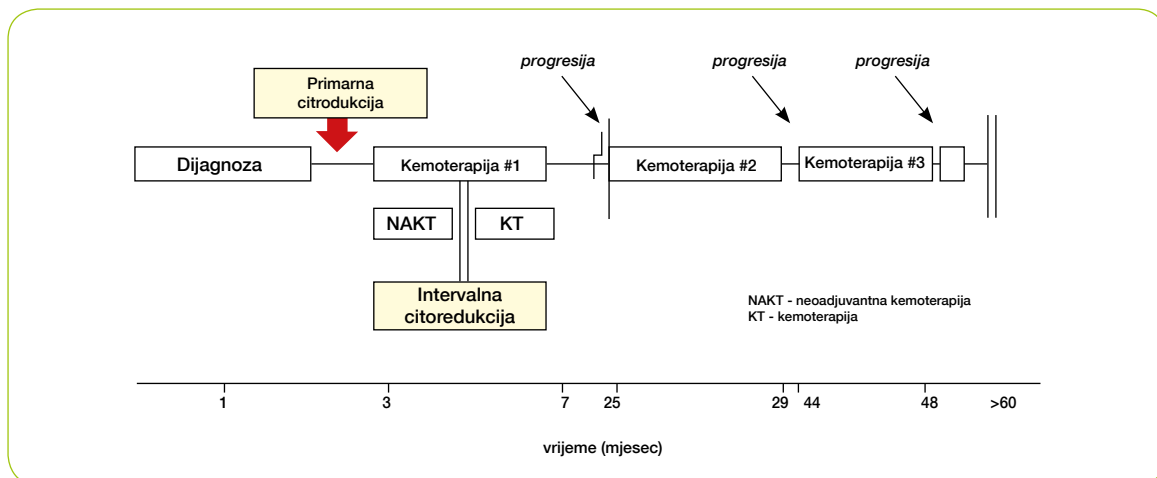
Povratak bolesti odnosno raka jajnika naziva se recidivom, relapsom ili rekurenca. Recidiv bolesti za razliku od progresije same bolesti prisutan je tek nakon postignutog izlječenja ili zalječenja bolesti. Stoga je razdoblje urednog nalaza nakon učinjenog operacijskog zahvata i provedene kemoterapije važno za odluke koje se donose u smislu određivanja načina liječenja. Važno je evaluirati postignuti učinak primarnog liječenja (operacija + kemoterapija) i vremensko razdoblje odnosno broj mjeseci nakon završetka kemoterapije i ponovne pojave bolesti uz opće stanje bolesnice. Svi parametri se pažljivo moraju uzeti u obzir kod svake bolesnice ponaosob. Također je od izuzetne važnosti imati na umu eventualne komplikacije i neželjene učinke prethodno primijenjene kemoterapije.

Rak jajnika je primarno lokalno-regionalna bolest i 30 - 50 % bolesnica dobije povrat bolesti nakon primarnog liječenja tijekom kojega je postignuta potpuna remisija (klinička i patohistološka). Preživljenje tih bolesnica je usprkos provedene standardne terapije nezadovoljavajuće.

Otkrićem novih citostatika koji pokazuju značajnu aktivnost u liječenju raka jajnika i nekih novih protokola pružaju se dobre mogućnosti liječenja recidiva. Od citostatika to su: topotekan, gemcitabin te liposomalni doksorubicin, sami ili u kombinaciji s cisplatinom i paklitakselom. Od ranije su poznati oralni etopozid, ifosfamid i antiestrogen tamoksifen.

Kao i u ostalih solidnih tumora i u bolesnica s rakom jajnika ispituju se protokoli koji uključuju visoke doze citostatika s transplantacijom koštane srži, no rezultati su za sada razočaravajući s visokim postotkom komplikacija i smrti bolesnica, pa se za sada ne preporučuju osim u istraživačkim studijama.

Novosti u liječenju raka jajnika su da se uz konvencionalne protokole koriste i novi lijekovi kao što su inhibitori angiogeneze, PARP inhibitori, monoklonska protutijela.



Nakon analize svih navedenih čimbenika u okviru onkoloških konzilija gdje sudjeluju onkolozi, ginekolozi, patolozi i povremeno radiolozi, donosi se odluka o primjeni ponovnog liječenja. Odluka se zasniva na svim prethodno navedenim činjenicama i naravno na trenutnom nalazu mjesta i opsega ponovne pojave bolesti. U terapijskom smislu moguća je primjena ponovnog kirurškog zahvata s ciljem odstranjivanja čitavog novonastalog tumora i primjena kemoterapije. Odabir vrste kemoterapijskog protokola potrebno je sagledati u odnosu na vrijeme proteklo od završetka prethodne kemoterapije. Bolesnice koje su razvile ponovnu pojavu bolesti unutar 6 mjeseci od završetka terapije spadaju u kategoriju „platina rezistentnih bolesnica“ i kod njih se predviđa suportivna terapija ili terapija podrške s ciljem postizanja bolje kvalitete života. Moguća je i primjena drugih oblika kemoterapije, ali takva se odluka donosi za svaku bolesnicu ponaosob. Drugu skupinu bolesnica s povratom bolesti 6 i više mjeseci nakon završetka prethodne kemoterapije predstavljaju „platina osjetljive bolesnice“ i kod njih se može ponovno primijeniti isti protokol kemoterapije. Također se mogu primijeniti i druge vrste kemoterapijskih protokola sukladno stanju bolesnice, aktualnom opsegu bolesti, uspješnosti provedenog operacijskog zahvata i dostupnosti određenih kemoterapeutika. Uspješnost liječenja povrata bolesti je različita ovisno o opsegu bolesti, stanju i dobi bolesnice te provedenim protokolima i kreće se od 20 do 35 %.

Priča bolesnice

...“U studenom 2012. godine markeri mi počinju rasti, zbog čega sam krenula u daljnju obradu. Napravila sam PET-CT koji je pokazao proširenje osnovne bolesti – karcinoma na druge organe. Podvrgnuta sam jako teškoj operaciji – peritonektomiji, na kojoj su mi uklonjeni slezena, dio ošita, dio desne nadbubrežne žlijezde, kompletan kolon, tako da sam završila sa ileostomom ili što bi se laički reklo „vrecicom“. Oporavak je bio izrazito dug. U bolnici sam provela dva mjeseca zbog raznih infekcija koje su komplicirale tijekom oporavka. Cijelo to vrijeme opet su uz mene bile kćeri, sestre i moji kumovi. Niti u jednom trenutku nisam gubila vjeru u Boga i nadu da će sve dobro završiti. Nakon operacije ponovno sam prošla 6 ciklusa iste kemoterapije kao i prvi put. Znala sam što mogu očekivati nakon terapije pa sam psihički već bila spremna. S kemoterapijama sam završila u lipnju 2013. godine. Nakon ponovljenog PET-CT-a nađen je čvor u desnoj preponi čija je histologija pokazala malignost zbog čega sam ga odstranila u rujnu iste godine. U 2. mjesecu 2014. marker ponovno raste i upućuju me na još jednu operaciju tijekom koje su mi na mjestu gdje je prije bila slezena odstranili čvor koji je ovaj put bio bez malignih stanica. Marker pada na normalu, da bi u 6. mjesecu iste godine ponovno porastao. Opet sam morala napraviti PET CT koji ukazuje ponovno na širenje bolesti oko jetre i želuca. Uslijedila je još jedna operacija. Nakon operacije ponovno kemoterapije, ovaj put druge vrste. Jedine nuspojave nakon te terapije bile su mi slabost i malaksalost. Nisam imala snage za neke veće aktivnosti. Nakon odrađenih i ovih kemoterapija, kontrolni PET CT je u poboljšanju, ali su još uvijek vidljivi čvorovi i jedan marker je i dalje povišen. Sastaje se liječnički konzilij i odlučeno je da se nastavi dalje sa kemoterapijama. Sada sam u tijeku kemoterapija koje podnosim dobro.

Iako je iza mene 5 operacija i uskoro 4 ciklusa kemoterapija, ja sam i dalje optimistična i puna nade da ću izaći kao pobjednik u ovoj borbi. Zahvalna sam dragom Bogu što mi daje snage da se s bolešću nosim ovako kako se nosim i što sam zadržala vedar i pozitivan duh. Karcinom je danas na neki način postao „kronična bolest“ s kojom se može živjeti. Od iznimne važnosti su redovite kontrole kako bi ukoliko se i pojavi, bio otkriven na vrijeme i kako bi se na vrijeme započelo liječenje.

Bitno je ne predati se, prihvatiti bolest i boriti se s njom.”

REFERENCE

1. McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF et al: Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer. *N Engl J Med* 1996; 334:1-6
2. Ozols RF, Bundy BN, Greer BE et al.: Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2003; 21:3194-200
3. The International Collaborative Ovarian Neoplasm (ICON) Group. Paclitaxel plus carboplatin versus standard chemotherapy with either single-agent carboplatin or cyclophosphamide, doxorubicin and cisplatin in women with ovarian cancer: ICON3 randomised trial. *Lancet* 2002; 360:505-15
4. Vasey PA, Jayson GC, Gordon A et al: Phase III randomized trial of docetaxel-carboplatin versus paclitaxel-carboplatin as first line chemotherapy for ovarian carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96:1682-91
5. Bookman MA: Development chemotherapy and management of recurrent ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21:149-167
6. The ICON and AGO Collaborators: 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: 2099-106
7. Gordon AN, Fleagle JT, Guthrie D et al: Recurrent Epithelial Ovarian Carcinoma: A Randomized Phase III Study of Pegylated Liposomal Doxorubicin Versus Topotecan. *J Clin Oncol* 2001; 19:3312-22
8. Go RS, Adjei AA: Review of the comparative pharmacology and clinical activity of cisplatin and carboplatin. *J Clin Oncol* 1999; 17(1): 409 – 413
9. Neijt JP and du Bois A: Paclitaxel/Carboplatin for Initial Treatment of Advanced Ovarian Cancer. *Semin Oncol* 1999; 26 (1) Suppl 2: 78-83
10. Piccart MJ, Du Bois A, Gore ME, Neijt JP, Pecorelli S, Pujade-Lauraine E: A new standard of care for treatment of ovarian cancer. *EJC* 2000; 36: 10-12
11. Rose PG, Fusco N, Fluellen L, and Rodriguez M: Second-Line Therapy with Paclitaxel and Carboplatin for Recurrent Disease Following First-Line Therapy with Paclitaxel and Platinum in Ovarian or Peritoneal Carcinoma. *J Clin Oncol* 1998; 16:1494-1497
12. Markman M, Bundy BN, Alberts DS, et al: Phase III Trial of Standard-Dose Intravenous Cisplatin Plus Paclitaxel Versus Moderately High-Dose Carboplatin Followed by Intravenous Paclitaxel and Intraperitoneal Cisplatin for Small-Volume Stage III Ovarian Carcinoma: Southwestern Oncology Group, and Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1001-7
13. Markman M: Is There a Role for Intraperitoneal Chemotherapy in the Management of Ovarian Cancer? *Oncology* 2001; 15(1): 94-98
14. Tangjitgamol S, Manusirivithaya S, Laopaiboon M, et al. Interval debulking surgery for advanced epithelial ovarian cancer: a Cochrane systematic review. *Gynecol Oncol* 112:257-264, 2009
15. Vergote I, Tropé CG, Amant F et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIc or IV ovarian cancer. *NEJM* 363; 10:943-53, 2010
16. 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.
17. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J. Clin.* 62(1),10-29. 2012
18. Du Bois A, Rochon J, Pfisterer J, Hoskins WJ. Variations in institutional infrastructure, physician specialization and experience, and outcome in ovarian cancer: a systematic review. *Gynecol. Oncol.* 112(2): 422-436, 2009
19. Martin AG, Bratos R, Marquez SA, Chiva L. Bevacizumab as front-line treatment for newly diagnosed epithelial cancer. *Expert Rev. Anticancer Ther.* 13(2), 123-129. 2013.
20. duBois A, Quinn M, Thigpen T et al. 2004 consensus statements on the management of ovarian cancer: final document of the 3rd International Gynecologic Cancer Intergroup Ovarian Cancer Consensus Conference (GCG OCCC 2004). *Ann. Oncol.* 16 (Supp.8) viii7-viii12. 2005
21. NCCN 2015. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp
22. Kaufman B, Sharpira-Frommer R, Schmutzler RH et al. Olaparib Monotherapy in Patients with Advanced Cancer and a Germline BRCA 1/2 Mutation. *J Clin Oncol* 2015; 33:244-50
23. Liavaag AH, Dørum A, Fosså SD, et al. Controlled study of fatigue, quality of life, and somatic and mental morbidity in epithelial ovarian cancer survivors: how lucky are the lucky ones? *J Clin Oncol* 2007; 25:2049.
24. Gatlin CG, Schulmeister L. When medication is not enough: nonpharmacologic management of pain. *Clin J Oncol Nurs* 2007; 11:699.
25. Mols F, Beijers T, Vreugdenhil G, van de Poll-Franse L. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy and its association with quality of life: a systematic review. *Support Care Cancer* 2014; 22:2261.

KORISNE POVEZNICE

SVE za NJU udruga žena oboljelih i liječenih od raka,
Centar za psihološku pomoć, tel. 01 641 8765
Ulica kneza Mislava 10, 10 000 Zagreb
www.svezanju.hr



Zajednica pacijenata oboljelih od raka
"Sv. Juraj" Hrvatske lige protiv raka,
Ilica 197, tel. 01 377 5572
www.hlpr.hr



Laboratorij za nasljedni rak Instituta "Ruđer Bošković" Zagreb
Zavod za molekularnu medicinu, Laboratorij za nasljedni rak
www.irb.hr

www.astrazeneca.hr
www.hlpr.hr
www.ovarian.org
www.cancer.net/pre-act
www.onkologija.hr

Opaske recenzenta:

Neoadjuvantna kemoterapija nije isto što i primarna kemoterapija. Primarno liječenje je rezervirano za sistemsko liječenje u metastatskoj bolesti, a neoadjuvantno liječenje se primjenjuje kod proširene lokoregionalne bolesti koja se kasnije operira. Povrat bolesti se događa u oko 80 % bolesnica koje odgovore na prvu liniju liječenja kemoterapijom, i dogodi se češće u intervalu od 1,5 do 2,5 godine od zadnjeg ciklusa kemoterapije.

Strana 37. Petogodišnje preživljenje karcinoma jajnika za sve stadije iznosi 45 %, a kod uznapredovalih stadija prosječno 27 %.

Strana 39. Ciklofosfamid i adriamicin se primjenjuju u kemoterapiji platina rezistentnog recidiva.

Strana 40. Točniji naziv za antiangiogeno liječenje je liječenje angiostaticima. Ispravan naziv za gensku terapiju je ciljana terapija.

Riječ urednika

U Hrvatskoj, kao i u svim razvijenim zemljama svijeta, rak jajnika je vodeći uzrok smrti među ženama oboljelim od zloćudnih bolesti ženskih spolnih organa s petogodišnjom stopom preživljenja ispod 30 %. U Hrvatskoj 2012. godine od ovog sijela zloćudne bolesti oboljelo je 421, a umrlo je na žalost 300 žena. Razlog ovako visokoj smrtnosti jest činjenica da više od 70 % žena i dan-danas dolazi na liječenje u uznapredovalom stadiju bolesti (stadij III. i IV.) i unatoč primjeni multidisciplinarnih oblika liječenja ne ostvarujemo željene učinke duljeg preživljenja bolesnica.

Poznato je da rak jajnika u početnim stadijima bolesti nema rane simptome, a i u uznapredovaloj fazi bolesti razmjerno često kod žena ne izaziva bolove i zbog toga je rak jajnika dobio naziv „tihi ubojica“.

Stoga je i kod ovog sijela raka najvažnije bolest otkriti u početnom stadiju kada razmjerno poštenim kirurškim zahvatom može biti gotovo potpuno izliječen. Upravo zato potrebno je senzibilizirati i poticati žene na redovite odlaske na ginekološke preglede kako bi se i ovo sijelo raka otkrilo na vrijeme, u izlječivoj fazi bolesti. Ova knjižica na najbolji mogući način opisuje najvažnije spoznaje o raku jajnika s temeljnim ciljem kako ga otkriti u najranijoj fazi bolesti i kako ga, kada se to ne dogodi, optimalno liječiti i u proširenim stadijima bolesti.

Hrvatska liga protiv raka kao najstarija udruga civilnog društva za borbu protiv raka na ovim prostorima koja sljedeće godine obilježava 50. obljetnicu od svog osnutka je iznimno ponosna što objavljuje ovu knjižicu jer držimo da će doprinijeti kako učinkovitijoj ranoj dijagnostici raka jajnika tako i uspješnijem liječenju žena s uznapredovalom bolešću.

Najsrdahnije zahvaljujem autorima, tvrtci AstraZeneca na pokretanju ove inicijative i pokroviteljstvu izrade knjižice, a isto tako i svima ostalima koji su pomogli izlazak ove korisne knjižice.

U Zagrebu, 30. travnja 2015.

Prof. dr. sc. Damir Eljuga

