



**Klīniskās vadlīnijas onkoloģijas  
ginekoloģisko saslimšanu diagnostikai,  
stadijas noteikšanai, ārstēšanai un  
novērošanai**

**Latvijas  
Onkoginekologu asociācija**

**RĪGA  
2011**

## ***Vadlīniju izstrādātājs***

Latvijas Onkoginekologu asociācijas darba grupa.

### ***Darba grupas vadītāja***

Ella Nesterenko, onkoloģijas ginekologs, Latvijas Onkoginekologu asociācijas prezidente, Rīgas Austrumu klīniskā universitātes slimnīca, Latvijas Onkoloģijas centrs, Ginekoloģijas nodaļa.

### ***Darba grupa***

Igors Ustinovs, onkoloģijas ginekologs, Rīgas Austrumu klīniskā universitātes slimnīca, Latvijas Onkoloģijas centrs, Ginekoloģijas nodaļas vadītājs.

Zenons Romanovskis, onkoloģijas ginekologs, Rīgas Austrumu klīniskā universitātes slimnīca, Latvijas Onkoloģijas centrs, Ginekoloģijas nodaļa.

Velta Balcere, radiologs terapeits, Rīgas Austrumu klīniskā universitātes slimnīca, Latvijas Onkoloģijas centrs, Staru terapijas nodaļa.

Gaļina Durandina, radiologs terapeits, Rīgas Austrumu klīniskā universitātes slimnīca, Latvijas Onkoloģijas centrs, Staru terapijas nodaļa.

Liāna Švampāne, radiologs terapeits, Rīgas Austrumu klīniskā universitātes slimnīca, Latvijas Onkoloģijas centrs, Staru terapijas nodaļa.

Gaļina Žižimontova, onkoloģijas ginekologs, Rīgas Austrumu klīniskā universitātes slimnīca, Latvijas Onkoloģijas centrs, Ginekoloģijas nodaļa.

Androniks Mitildžans, onkoloģijas ginekologs, Rīgas Austrumu klīniskā universitātes slimnīca, Latvijas Onkoloģijas centrs, Ginekoloģijas nodaļa.

Ronalds Mačuks, ginekologs, dzemdību speciālists; doktorants; onkoloģijas ginekoloģijas apakšspeciālitātes rezidents, Rīgas Austrumu klīniskā universitātes slimnīca, Latvijas Onkoloģijas centrs, Ginekoloģijas nodaļa.

Informācijas avotu tulkošanu un klīnisko pētījumu rezultātu interpretēšanu atbilstoši jaunajai ginekoloģijas onkoloģisko saslimšanu stadiju klasifikācijai veicis Ronalds Mačuks.

## ***Vadlīniju mērķis***

Uzlabot onkoloģijas ginekoloģisko saslimšanu diagnostiku, stadiju noteikšanu, ārstēšanu un pacientu novērošanu.

## ***Vadlīniju uzdevumi***

- Sniegt informāciju par Starptautiskās Ginekoloģijas onkologu asociācijas un Eiropas Ginekoloģijas onkologu asociācijas 2009. gadā apstiprināto onkoloģijas ginekoloģisko saslimšanu stadiju klasifikāciju, veicinot tās ieviešanu Latvijā
- Sniegt ieteikumus vienotu onkoloģijas ginekoloģisko saslimšanu ārstēšanas principu ieviešanai
- Sniegt ieteikumus vienotu onkoloģijas ginekoloģisko pacientu novērošanas principu ieviešanai

## ***Paredzami vadlīniju lietotāji***

Onkoloģijas ginekologi; ginekologi, dzemdību speciālisti; atbilstošo specialitāšu rezidenti un medicīnas studenti (kā mācību materiālu apmācību procesa ietvaros).

## ***Ieguvumi, ievērojot vadlīniju ieteikumus***

Medicīniskie ieguvumi:

- savlaicīga un precīza onkoloģijas ginekoloģisko saslimšanu diagnostika un ārstēšana;
- vienota onkoloģijas ginekoloģisko saslimšanu stadiju klasifikācija, kas atvieglos terapijas izvēli un ļaus korekti salīdzināt ārstēšanas rezultātus starp ārstniecības iestādēm Latvijā un pasaulē;
- uzlabota onkoloģijas ginekoloģisko pacientu nosūtīšana uz saslimšanai atbilstoša profila ārstniecības iestādi;
- uzlabota onkoloģijas ginekoloģisko pacientu novērošanas kvalitāte.

Sociālie ieguvumi:

- palielināta iespēja pilnībā izārstēties, savlaicīgi diagnosticējot saslimšanas;
- pagarināta dzīvildze pacientiem ar ielaistām saslimšanām;
- uzlabota pacientu dzīves kvalitāte;
- samazināts ielaistu onkoloģisko saslimšanu un ārstēšanas komplikāciju radītās invaliditātes un nāves gadījumu skaits.

Finansiālie ieguvumi:

- medicīniski pamatota ārstniecībai paredzēto naudas līdzekļu izlietošana;
- mazinātas izmaksas, kas saistītas ar ielaistu vai neatbilstoši ārstētu onkoloģijas ginekoloģisko saslimšanu seku novēršanu vai to mazināšanu.

## ***Blakusefekti un riski, kas varētu rasties, ievērojot vadlīniju ieteikumus***

- onkoloģijas ginekoloģisko pacientu vispusīga izmeklēšana var sadārdzināt onkoloģijas ginekoloģisko pacientu ārstēšanu;
- onkoloģijas ginekoloģisko pacientu vispusīga izmeklēšana var pagarināt laiku līdz pacienta ārstēšanas uzsākšanai stacionārā.

## ***Vadlīniju piemērošanas mērķa grupa***

Pacienti, kas apmeklē ginekologu, dzemdību speciālistu vai onkoloģijas ginekologu ambulatorā ārstniecības iestādē, kā arī pacienti, kas ir stacionēti ginekoloģijas nodaļās ar sekojošiem diagnožu kodiem:

- C51-C58** Sieviešu dzimumorgānu ļaundabīgi audzēji
- C51** Sieviešu ārējo dzimumorgānu (vulva) ļaundabīgi audzēji
- C52** Maksts ļaundabīgi audzēji
- C53** Dzemdes kakla ļaundabīgi audzēji
- C54** Dzemdes ķermeņa ļaundabīgi audzēji
- C55** Dzemdes ļaundabīgs audzējs, daļa neprecizēta
- C56** Olnīcu ļaundabīgi audzēji
- C57** Citu un neprecizētu sieviešu dzimumorgānu ļaundabīgi audzēji
- C58** Placentas ļaundabīgi audzēji
- D26** Citi dzemdes labdabīgi audzēji
- D27** Labdabīgs olnīcas audzējs
- D28** Citu un neprecizētu sieviešu dzimumorgānu labdabīgs audzējs
- N83** Neiekaisīgas olnīcu, olvadu un dzemdes platās saites pārmaiņas
- N87** Dzemdes kakla displāzija
- N90** Citas neiekaisīgas ārējo dzimumorgānu (vulvas) un starpenes pārmaiņas

## ***Pierādījumu informācijas avoti un kritēriji to izvēlei***

- ***avoti***

Starptautiskās Ginekologu un Dzemdību speciālistu federācijas (International Federation of Gynaecologists and Obstetricians) 2000. gadā pirmo reizi izdotās vadlīnijas „Klīniskās vadlīnijas onkoloģijas ginekoloģisko slimību stadiju klasifikācijai un klīniskajai pielietošanai” („Staging Classifications and Clinical Practice Guidelines for Gynaecologic Cancers”, FIGO Committee on Gynecologic Oncology), kas atkārtoti pārskatītas, pēdējās izmaiņas tajās veicot 2006.gadā.

### **Pierādījumu līmenis no A līdz D**

#### **Vadlīnijas papildinātas ar sekojošiem pierādījumu informācijas avotiem:**

1. Starptautiskās Ginekoloģijas onkologu asociācijas (International Society of Gynecological Cancer) un Eiropas Ginekoloģijas onkologu asociācijas (European Society of Gynecological Oncology) akceptētā jaunā onkoloģijas ginekoloģisko saslimšanu stadiju klasifikācija (Pecorelli *et al.*, 2009).

(Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int J Gynecol Obs*, 2009; 105(2):103-4.)

### **Pierādījumu līmenis no A līdz C**

2. Raksti par patoloģiskajiem ziņojumiem attiecīgajām ginekoloģisko audzēju lokalizācijām (Robboy *et al.*, 1994; Robboy *et al.*, 2009; Tavassoéli *et al.*, 2003).

(Robboy SJ, Bentley RC, Krigman H, Silverberg SG, Norris HJ, Zaino RJ. Synoptic reports in gynecologic pathology. *Int J Gynecol Pathol*. 1994 Apr;13(2):161-74.

Robboy, SJ.; Mutter, GL.; Shako-Levy, R.; Bean, SM.; Prat, J.; Bentley, RC.; Russell, P. Cutup-gross description and processing of specimens. In: Robboy, SJ.; Mutter, GL.; Prat, J.; Bentley, RC.; Russell, P.; Anderson, MC., editors. Robboy's pathology of the female reproductive tract. 2. Vol. Chapter 35. Churchill Livingstone; 2009. p. 989-991.

Pathology and Genetics Tumours of the Breast and Female Genital Organs. WHO Classification of Tumours, Edited by Tavassoéli, FA, Devilee P. F.IARC Press, 2003).

### **Pierādījumu līmenis no B līdz D**

3. ASV Nacionālā Vēža institūta rekomendācijas.

### **Pierādījumu līmenis D**

- **kritēriji**

2000. gadā pirmo reizi izdotās vadlīnijas „Klīniskās vadlīnijas onkoloģijas ginekoloģisko slimību stadiju klasifikācijai un klīniskajai pielietošanai” („Staging Classifications and Clinical Practice Guidelines for Gynaecologic Cancers”, FIGO Committee on Gynecologic Oncology ), kas atkārtoti pārskatītas, pēdējās izmaiņas tajās veicot 2006.gadā, tika izvēlētas, jo šobrīd ir precīzākās un viskvalitatīvāk izstrādātās vadlīnijas ginekoloģisko audzēju diagnostikai, ārstēšanai un novērošanai. Šajās vadlīnijās ir veikta plaša pētījumu analīze par katru audzēja lokalizāciju un ir noteikti to pierādījumu līmeņi.

### ***Ieteikumu pierādījumu līmenis saskaņā ar iedalījumu A-D:***

Vulvas vēzim A – C;

Maksts vēzim C – D;

Dzemes kakla vēzim A – C;

Endometrija vēzim A –D

Olvada vēzim C – D;

Olnīcu vēzim A – D;

Trofoblastiskā slimība – ieteikumu pierādījumu līmenis nav uzrādīts.

### ***Vadlīnijās izmantoto ieteikumu sasaiste ar pierādījumiem, norādot konkrētas atsauces***

Skatīt vadlīniju tekstā esošās atsauces un izmantotās literatūras sarakstus.

### ***Vadlīniju iztrādes finansētājs***

Latvijas Ginekoloģiskās Onkoloģijas Attīstības Fonds.

### ***Vadlīnijās ietvertās, Latvijā apstiprinātās medicīniskās tehnoloģijas***

Vadlīnijās ietverta, Latvijā apstiprināto medicīnisko tehnoloģiju saraksts ietverts vadlīniju satura **1.pielikumā**.

***Satura rādītājs:***

Ievads .....	9.lpp.
Vulvas vēzis.....	10.lpp.
Maksts vēzis.....	26.lpp.
Dzemes kakla vēzis.....	35.lpp.
Endometrija vēzis.....	52.lpp.
Olvada vēzis.....	67.lpp.
Olnīcu vēzis.....	76. lpp.
Trofoblastiskā slimība.....	99. lpp.
Vadlīnijās ietverti, Latvijā apstiprināto medicīnisko tehnoloģiju saraksts.....	111.lpp.

## ***Saīsinājumi***

AFP - alfa-fetoproteīns  
ALAT - alanīnaaminotransferāze  
APTL – aktivētais parciālais tromboplastīna laiks  
ASAT - aspartātaaminotransferāze  
ASTECA - endometrija vēža pētījums (A study in the Treatment of Endometrial Cancer)  
BRCA - gēns, kura mutācijas ir sastopamas pacientēm ar pārmantoto krūts un olnīcu vēzi  
BRCA1 – gēns, kura mutācijas ir sastopamas pacientēm ar pārmantoto krūts un olnīcu vēzi  
BRCA2 - gēns, kura mutācijas ir sastopamas pacientēm ar pārmantoto krūts un olnīcu vēzi  
Ca125 – ar olnīcu vēzi asociētais audzēju marķieris CA125  
Ca in situ - vēzis epitēlija robežās  
CEA - karcinoembrionālais antigēns  
C-erb – onkoproteīns, kas pastiprināti tiek ekspresēts šūnās ar malignu transformāciju  
CIN – dzemdes kakla intraepitēliāla neoplāzija (Pasaules Veselības organizācijas klasifikācija)  
DT (CT) - datortomogrāfija  
FIGO klasifikācija - Starptautiskās Ginekologu un Dzemdību speciālistu asociācijas audzēju stadiju klasifikācija  
FIGO stadija – audzēja stadija, kas ir noteikta atbilstoši Starptautiskajai Ginekologu un Dzemdību speciālistu asociācijas audzēju stadiju klasifikācijai  
5-FU – 5 fluorouracils  
GOG - Gynecologic Oncology Group – bezpeļņas organizācija, kas organizē pētījumus un veicina ginekoloģijas onkoloģisko pacientu veselības aprūpes kvalitāti  
hCG - horioniskais gonadotropīns  
hCG-H subvienība - horioniskā gonadotropīna „H” subvienība  
beta hCG - horioniskā gonadotropīna „beta” subvienība  
brīvā beta hCG subvienība - horioniskā gonadotropīna „beta” subvienība, kas nav saistīta ar transportproteīniem  
HE / Elastica Masson – audu krāsošana morfoloģiskai izmeklēšanai ar hematoksilīnu, eozīnu un „Elastica Masson”  
HE4 - cilvēka *epididymis* sekretorais proteīns 4  
HPV – cilvēka papillomas vīruss  
LSIL - zemas pakāpes plakanšūnu intraepitēliāls bojājums (Betezdas klasifikācija)  
HSIL – augstas pakāpes plakanšūnu intraepitēliāls bojājums (Betezdas klasifikācija)  
ICON – Starptautiskā olnīcu vēža pētniecības organizācija  
IVP - intravenozā pielogrāfija  
KOK – kombinēta orāla kontracepcija  
K-ras – onkoproteīns, kas ir kodēts KRAS gēnā  
LDH – laktātdehidrogenāze  
MR - magnētiskā rezonanse  
RMI – malignitātes riska indekss  
PET – pozitronu emisijas tomogrāfija  
pT,N,M – patoloģiskā TNM klasifikācija pēc audzēja morfoloģiskās izmeklēšanas  
PORTEC – pētījums par staru terapijas lomu endometrija vēža terapijā (Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma)  
p53 – audzējomācējgēns p53  
PVO – Pasaules Veselības organizācija  
T4 - tiroksīns  
TNM klasifikācija - klasifikācija, kas raksturo primāro audzēju, limfmezglu stāvokli un

attālas metastāzes

US - ultrasonogrāfija

VAIN - maksts intraepiteliāla neoplāzija

VIN - vulvas intraepiteliāla neoplāzija



## ***Ievads***

Klīniskajās vadlīnijās ( turpmāk – vadlīnijas) sniegta informācija par onkoloģijas ginekoloģisko saslimšanu – vulvas vēža, maksts vēža, dzemdes kakla vēža, endometrija vēža, olvadu vēža, olnīcu vēža, kā arī trofoblastiskās slimības diagnostiku, tai skaitā šo saslimšanu skrīningdiagnostikas iespējām, stadijas noteikšanu, ārstēšanu un novērošanu, sīkāk pievēršoties tieši ķirurģiskās ārstēšanas iespējām. *Vadlīnijās nav ietverta to oriģinālā minētā informācija par krūts vēža saslimšanu, kā arī sadaļas, kurās precīzi aprakstīti ķīmijterapijas un staru terapijas pielietošanas protokoli.*

Vadlīnijām „Klīniskās vadlīnijas onkoloģijas ginekoloģisko saslimšanu diagnostikai, stadijas noteikšanai, ārstēšanai un novērošanai” ir rekomendējošs raksturs. Vadlīnijās minētās ārstēšanas metodes ir piemērojamas kā rutīnas procedūras, taču sarežģītos gadījumos ir piemērojama individualizēta terapijas taktika. Tamdēļ katrā konkrētā ārstniecības iestādē ir jāizvērtē iespējas sniegt vadlīnijās rekomendētās ārstnieciskās procedūras.

Vadlīniju tekstā pielietota numerācija, kas pēc būtības atbilst vadlīniju oriģināla ( 2000. gadā pirmo reizi izdotās vadlīnijas „Klīniskās vadlīnijas onkoloģijas ginekoloģisko slimību stadiju klasifikācijai un klīniskajai pielietošanai” („Staging Classifications and Clinical Practice Guidelines for Gynaecologic Cancers”, FIGO Committee on Gynecologic Oncology ), kas atkārtoti pārskatītas, pēdējās izmaiņas tajās veicot 2006.gadā) saturā un tam atbilstošajā tekstā pielietotajai numerācijai.

Vietām teksta numerācija var nesakrist, jo vadlīnijās, atšķirībā no oriģinālajām vadlīnijām, atsevišķas sadaļas pievienotas papildus, bet dažas reducētas (piemēram, par TNM klasifikāciju lokālas un attālas metastāzes, limfmezgli, diferenciacija, jo TNM klasifikācija ir atstājama tikai pie dzemdes kakla vēža, kur tam ir pamatots skaidrojums).

Savukārt vadlīniju sadaļā par dzemdes kakla vēzi netika iekļauta oriģinālo vadlīniju sadaļa par minētās patoloģijas skrīninga iespējām, jo Latvijā tas noteikts konkrētos Ministru kabineta noteikumos (Ministru kabineta 2006.gada 19.decembra noteikumi Nr.1046 “Veselības aprūpes organizēšanas un finansēšanas kārtība” 37. pielikums “Valsts organizētais vēža skrīnings”).

Gadījumos, kur oriģinālās vadlīnijas precizētas vai sniegta papildus informācija, kas oriģinālajās vadlīnijas nav ietverta, norādītas atbilstošas atsauces izmantotajiem informācijas avotiem, piemēram, vadlīnijas papildinātas ar informāciju par vienotiem patoloģisko ziņojumu standartiem.

Tā kā vadlīniju adaptācijas procesā izmantota Starptautiskās Ginekoloģijas onkologu asociācijas (International Society of Gynecological Cancer) un Eiropas Ginekoloģijas onkologu asociācijas (European Society of Gynecological Oncology) akceptētā jaunā onkoloģijas ginekoloģisko saslimšanu stadiju klasifikācija (Pecorelli et al., 2009), oriģinālajās vadlīnijās esošā ginekoloģijas onkoloģisko saslimšanu stadiju klasifikācija un pētījumu rezultāti ir interpretēti atbilstoši jaunajai klasifikācijai vietās, kur tā kopš 2006.gada ir mainījusies (skat. vulvas vēzis, dzemdes kakla vēzis, endometrija vēzis).

## 1. Vulvas vēzis

### 1.1 Stadijas noteikšana

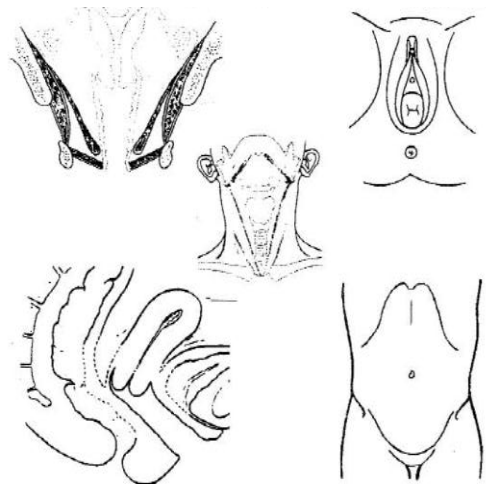
Stadiju klasifikācija primāram vulvas vēzim ir aprakstīta 1.tabulā. Pirmreizēji noteiktā stadija un recidīvs ir jāatzīmē vulvas vēža stadijas atzīmēšanas diagrammā (1.attēls). Diagrammas otrā pusē ir attēlota 1.tabula.

1.Tabula. Vulvas vēža stadiju klasifikācija (2,3)

Stadija	Audzēja izplatība
I	Audzējs norobežots vulvā
IA	Audzējs norobežots vulvā vai starpenē un lielākajā diametrā $\leq 2\text{cm}$ un invāzija stromā $\leq 1.0\text{ mm}^*$ , nav limfmezglu metastāzes
IB	Audzējs norobežots vulvā vai starpenē un lielākajā diametrā $> 2\text{cm}$ vai invāzija stromā $> 1.0\text{ mm}^*$ , nav limfmezglu metastāzes
II	Jebkāda izmēra audzējs ar pāreju uz blakusesošajām struktūrām (urīnizvadkanāla apakšējā 1/3, maksts apakšējā 1/3, ānuss).
III	Jebkāda izmēra audzējs ar pāreju uz blakusesošajām struktūrām (urīnizvadkanāla apakšējā 1/3, maksts apakšējā 1/3, ānuss) ar metastāzēm ingvino-femorālajos limfmezglos
IIIA	1-2 limfmezglu metastāzes $< 5.0\text{mm}$ vai viena limfmezgla metastāze $\geq 5.0\text{mm}$
IIIB	3 vai vairāk limfmezglu metastāzes $< 5.0\text{mm}$ vai 2 un vairāk limfmezglu metastāzes $\geq 5.0\text{mm}$
IIIC	Limfmezgla metastāze ar audzēja izplatību ārpus limfmezgla kapsulas
IV	Audzējs izplatīts uz pārējām blakusesošajām (urīnizvadkanāla augšējās 2/3, maksts augšējās 2/3) un attālajām struktūrām
IVA	Audzējs pāriet uz augšējo urīnizvadkanāla daļu, urīnpūšļa gļotādu, taisnās zarnas gļotādu, vai ir fiksēts pie iegurņa sienas, kā arī fiksēti vai izčūlojuši ingvino-femorālie limfmezgli
IVB	Attālas metastāzes ieskaitot iegurņa limfmezglus

\* Invāzijas dziļums ir definēts kā attālums no tuvumā esošās virsmai vistuvākās papillas epitēlija – stromas savienojuma vietas līdz dziļākajai invāzijas vietai.

1.attēls. Vulvas vēža stadijas atzīmēšanas diagramma

<b>Vulvas vēža stadijas atzīmēšanas diagramma datums</b>	Vārds, Uzvārds _____ p.k. _____
	
Lokalizācija _____	
Histoloģija _____	
<input type="checkbox"/> jauns gadījums <input type="checkbox"/> recidīvs	

### 1.1.1 Anatomija

Gadījums ir jāklasificē kā vulvas vēzis, ja primārā audzēja lokalizācija ir vulvā (mazās un lielās kaunuma lūpas, klitora rajons). Ir jāizslēdz cita audzēja sekundāra izpausme vulvā.

Melanoma ir apskatāma atsevišķi un stadijas noteikšanai izmanto ādas melanomas stadijas noteikšanas sistēmu. Karcinoma, kas pāriet uz maksti, ir jāklasificē kā vulvas karcinoma. Audzēja apstiprināšanai ir nepieciešama histoloģiskā analīze.

#### 1.1.1.1 Limfmezgli

Primārās izplatības vietas ir ingvinālie un femorālie limfmezgli.

#### 1.1.1.2 Metastazēšanās vietas

Iegurņa limfmezglu iesaiste (ārējie iliakālie, presakrālie, obturatorie un kopējie iliakālie) tiek uzskatīta kā attāla metastazēšanās.

### 1.1.2 Ķirurģiska stadijas noteikšana

Vulvas vēzim stadiju nosaka ķirurģiski. Gala diagnoze ir atkarīga no histoloģiskās operācijas materiāla izmeklēšanas.

#### 1.1.2.3 Histoloģiskie audzēju tipi

Plakanšūnu karcinoma ir visbiežāk sastopamais vulvas audzējs. Melanoma ir otrs biežāk sastopamais ļaundabīgais vulvas audzējs. Retāk ir sastopamas adenokarcinomas, kas

lokalizējas zem vulvas Pedžeta slimības, Verrukozā jeb Akermaņa karcinoma, Bartolini dziedzera karcinoma un bazālo šūnu karcinoma.

#### 1.1.2.4 Histoloģiskā diferenciacija

- Gx – diferenciaciju nevar noteikt;
- G1 – augstu diferencēta;
- G2 – vidēji diferencēta;
- G3 – vāji vai nediferencēta.

## 1.2 Ievads

Vulvas karcinoma ir retas lokalizācijas audzējs, kas ir sastopams aptuveni 4% no visiem ļaundabīgajiem audzējiem ginekoloģijā. Relatīvi nelielā gadījumu skaita dēļ, līdz šim veiktie pētījumi ir retrospektīvi, klīniski-patoloģiski pētījumi. Šī ir postmenopauzāla vecuma sieviešu saslimšana un tās sastopamības biežums pieaug līdz ar sieviešu vecumu. Ārēja audzēja lokalizācija ļauj to atklāt agrīnās stadijās, taču samērā bieži tas tiek diagnosticēts vēlīni. 90% gadījumu tas ir plakanšūnu vēzis, kas visbiežāk lokalizējas lielo kaunuma lūpu apvidū.

Vulvas intraepiteliāla neoplāzija (VIN) ir raksturīga jaunākām sievietēm un var būt saistīta ar līdzīgiem bojājumiem makstī un dzemdes kaklā. VIN III dažiem pacientiem ir prekursors un ir jāārstē, veicot virspusēju ekscīziju. Vulvas vēža ārstēšana ir jāveic centralizēti onkoginekoloģijas centrā (4,5).

### Pierādījumu līmenis B

## 1.3 Skrīnings

Vulvas vēzim nav skrīninga metodes. Pacientēm ar anamnēzē esošu dzemdes kakla vai maksts vēzi novērošanās laikā ir jāveic vulvas apskate (6). Pacientes, kurām šobrīd ir vai anamnēzē ir bijis *lichen sclerosus* vai VIN III, jāturpina regulāri novērot.

## 1.4 Plakanšūnu karcinoma

### 1.4.1 Raksturīgie simptomi

Vulvas vēzis var būt asimptomātisks, bet lielais vairums pacienšu vēršas pie ārsta ar sūdzībām par vulvas pietūkumu vai čūlu. Šajos gadījumos parasti ir ilgstošas sūdzības par niezi, kas var būt saistītas ar vulvas distrofiju. Asiņošana un patoloģiski izdalījumi ir gadījuma rakstura simptomi. Ielaistākos gadījumos pacientes var sūdzēties par pietūkumu cirkšņu rajonā.

### 1.4.2 Diagnoze

Pirms ārstēšanas uzsākšanas diagnozei ir jābūt histoloģiski apstiprinātai ar biopsiju. Parasti tā ir ķīļveida biopsija lokālajā anestēzijā, kuru var veikt ambulatoros apstākļos.

Biopsijā ir jāietver daļa no apkārtējās veselās ādas un apakšā piegulošajiem stromālajiem audiem. Vēlams ir neveikt pilnu bojājuma ekscidēšanu, jo tas apgrūtina pilnas ekscīzijas apjoma plānošanu.

Ja bojājuma diametrs ir 2 cm vai mazāks un stromas invāzija ķīļveida biopsijā < 1 mm, ir jāveic pilnīga bojājuma ekscīzija, lai veiktu sērijveida griezienus korektai invāzijas dziļuma izvērtēšanai. Invāzijas dziļumu mēra no epitēlija un stromas robežas (7).

#### *1.4.3 Izmeklējumi*

1. Onkocitoloģiskā iztriepe no dzemdes kakla.
2. Dzemdes kakla un maksts apskate ar kolposkopu.
3. Ultrasonogrāfija iegurnim un ingvinālajam reģionam.
4. Pilna asins aina, bioķīmija un krūšukurvja rentgenogramma.

Rekomendējama datortomogrāfija vai magnētiskā rezonanse iegurnim un ingvinālajam reģionam.

#### *1.4.4 Klīniski praktiskās vadlīnijas*

#### *1.4.5 Ārstēšana*

##### *1.4.5.1 Vulvas intraepiteliālas neoplāzijas vai Ca in situ ārstēšana*

Pastāv plašas iespējas vulvas intraepiteliālo bojājumu ārstēšanai. Sākotnējai novērtēšanai ir jāveic biopsijas no vairākām bojājuma vietām, lai pārliecinātos, ka bojājums ir tikai epitēlija robežās. Pacientēm ar vairākiem bojājumiem ir jāņem biopsija no vairākām vietām. Kad diagnoze ir apstiprināta, jāveic virspusēja lokāla epitēlija ekscīzija ar 1 cm atkāpi veselo audu robežās. Bojājumi, kas skar mazās kaunuma lūpas var tikt ārstēti, izmantojot lokālu ekscīziju, tāpat var izmantot lāzervaporizāciju vai ablāciju. Lāzera izmantošana šo procedūru gadījumā var radīt depigmentāciju un matu folikulu destruktiju. Tāpat lāzervaporizāciju un ablāciju var izmantot bojājumu ārstēšanai klitora rajonā. Lielu bojājumu gadījumā var veikt vulvektomiju un ādas lēvera transplantāciju.

### **Pierādījumu līmenis C**

#### *1.4.5.2 Invazīvs vulvas vēzis*

Vulvas vēža ārstēšana katrā gadījumā ir individualizējama. Šīs lokalizācijas audzēja gadījumā nav standarta operācijas, taču mērķis ir veikt pēc iespējas saaudzējošāku ķirurģisku iejaukšanos.

Ir svarīgi atsevišķi katrā gadījumā izvērtēt ārstēšanas iespējas gan primārajam audzējam, gan ingvinālajiem un femorālajiem limfmezgliem.

##### *1.4.5.2.1 Mikroinvazīvs vulvas vēzis (Stadija IA)*

Šajā stadijā audzējs ir ārstējams ar plašu lokālu ekscīziju. Ja lokālās ekscīzijas laikā konstatē plašāku audzēja procesu, jāpiemēro radikālāka ķirurģiska ārstēšana. Šajā stadijā limfmezglu dissekcija nav indicēta (8,9).

### **Pierādījumu līmenis C**

#### *1.4.5.2.2 Vulvas vēzis (Stadija IB)*

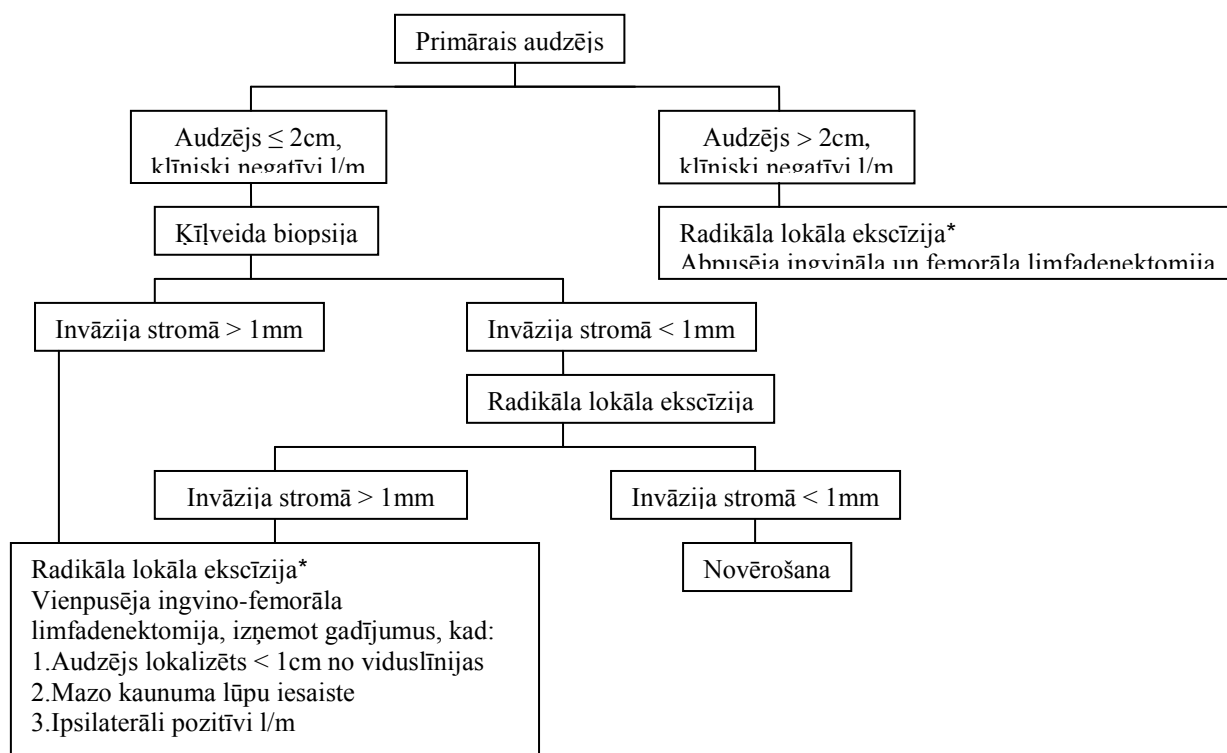
Audzējs ir norobežots vulvā bez klīniskām pazīmēm par limfmezglu iesaisti.

#### 1.4.5.2.2.1 Primārā bojājuma ārstēšana (1.shēma)

Lai samazinātu psihoseksuālo traumatizāciju, pacientēm radikālas vulvektomijas vietā ir piemērojama radikāla lokāla ekscīzija. Šāda ekscīzija ir vienlīdz efektīva ar radikālu vulvektomiju lokāla recidīva profilaksei (1,8-12).

Ķirurģiskās ārstēšanas laikā atkāpei veselo audu robežās jābūt vismaz 1 cm, savukārt dziļumā līdz uroģenitālās diafragmas apakšējai fascijai, kas sakrīt ar *fascia lata* un kaunuma virspusējo fasciju (13).

#### 1.shēma. Agrīna vulvas vēža ārstēšana



\*Ja vienlaicīgi ir VIN vai lichen sclerosis, šīs vietas var tikt lokāli virspusēji ekscidētas.

Ja audzējs ir lokalizēts tuvu urīnizvadkanālam, var rezicēt 1 cm no distālās urīnizvadkanāla daļas, nepalielinot urīna nesaturēšanas risku. Ja vienlaicīgi ir VIN vai lichen sclerosis, šīs vietas var tikt lokāli virspusēji ekscidētas ar mērķi izslēgt invāziju šajos rajonos.

#### Pierādījumu līmenis C

#### 1.4.5.2.2.2 Ingvinālo un femorālo limfmezglu dissekcija

Recidīva rašanās ingvino-femorālajos limfmezglos ietver augstu mirstības risku, tāpēc ingvino-femorāla limfadenektomija ir vissvarīgākais faktors mirstības samazināšanā (1).

Visām pacientēm ar audzēja izmēru, kas atbilst stadijai IB, ir jāveic vismaz vienusējā ingvino-femorāla limfadenektomija.

### **Pierādījumu līmenis C**

Abpusēja ingvināla un femorāla limfadenektomija ir jāveic gadījumos, kad audzējs ir lokalizēts uz viduslīnijas un audzējiem, kas lokalizēti mazo kaunuma lūpu priekšdaļā (14).

Lielu, laterāli lokalizētu audzēju gadījumā arī ir indicēta bilaterāla limfadenektomija, īpaši gadījumos, kad ir pozitīvi vienas puses limfmezgli (14). Sargmezglu tehnoloģija joprojām ir eksperimentāla un ir veicama tikai klīnisko pētījumu ietvaros (15).

### **Pierādījumu līmenis B**

#### *1.4.5.2.2.3 Ingvino-femorālo limfmezglu dissekcija*

Limfadenektomijas laikā veic gan ingvinālu, gan femorālu limfadenektomiju, jo tikai ingvināla limfadenektomija ir saistīta ar augstāku ingvinālā un femorālā rajona recidīva risku (16).

### **Pierādījumu līmenis A**

Femorālie limfmezgli ir lokalizēti mediāli no femorālās vēnas, kas atrodas *fossa ovalis*. Šajā vietā femorālas limfadenektomijas veikšanai nav nepieciešams pārdalīt *fascia lata* (17).

Ingvināla un femorāla limfadenektomija var droši tikt veikta, izmantojot trīs griezienu pieeju, tādā veidā veicinot primāru pēcoperāciju brūces dzīšanu (18,19).

### **Pierādījumu līmenis B**

Kā alternatīvu var izmantot pieeju, kad audzējs tiek izoperēts kā viens vesels („enblock”), īpaši gadījumos, kad audzējs ir lokalizēts klitora rajonā. Lai izvairītos no ādas nekrozes, ir jāsauglabā visi zemādas audi virs virspusējās fascijas.

Randomizētā pētījumā ir pierādīts, ka ingvināla un femorāla limfadenektomija (ar adjuvantu staru terapiju pozitīvu limfmezglu gadījumā) ir efektīvāka par staru terapiju (20).

Ārstējot pacientes ar pozitīviem limfmezgliem, GOG (Gynecologic Oncology Group) pierādīja ka labāki rezultāti ir, veicot apstarošanu ingvino-femorālajiem un iegurņa limfmezgliem, salīdzinājumā ar iegurņa limfadenektomiju pacientēm ar izteikti pozitīviem ingvino-femorālajiem limfmezgliem vai vairāk par vienu mikroskopiski pozitīvu limfmezglu (21).

### **Pierādījumu līmenis A**

Turpmākie pētījumi akcentē metastātiskā limfmezgla morfoloģijas prognostisko nozīmi, īpaši tas attiecas uz limfmezgla izmēru un esošu vai neesošu audzēja izplatību ārpus limfmezgla kapsulas (22-24).

Pacientēm ar vienu, iespējams, divām mikrometastāzēm (<5 mm) adjuvanta staru terapija individualizējama.

Abpusēja staru terapija iegurnā, ingvinālajiem un femorālajiem limfmezgliem ir indicēta sekojošos gadījumos:

- viena makrometastāze >5 mm diametrā
- audzēja izplatība ārpus limfmezgla kapsulas
- divas, iespējams, trīs vai vairāk mikrometastāzes <5 mm.

## Pierādījumu līmenis C

### 1.4.5.2.3 Ielaists vulvas vēzis

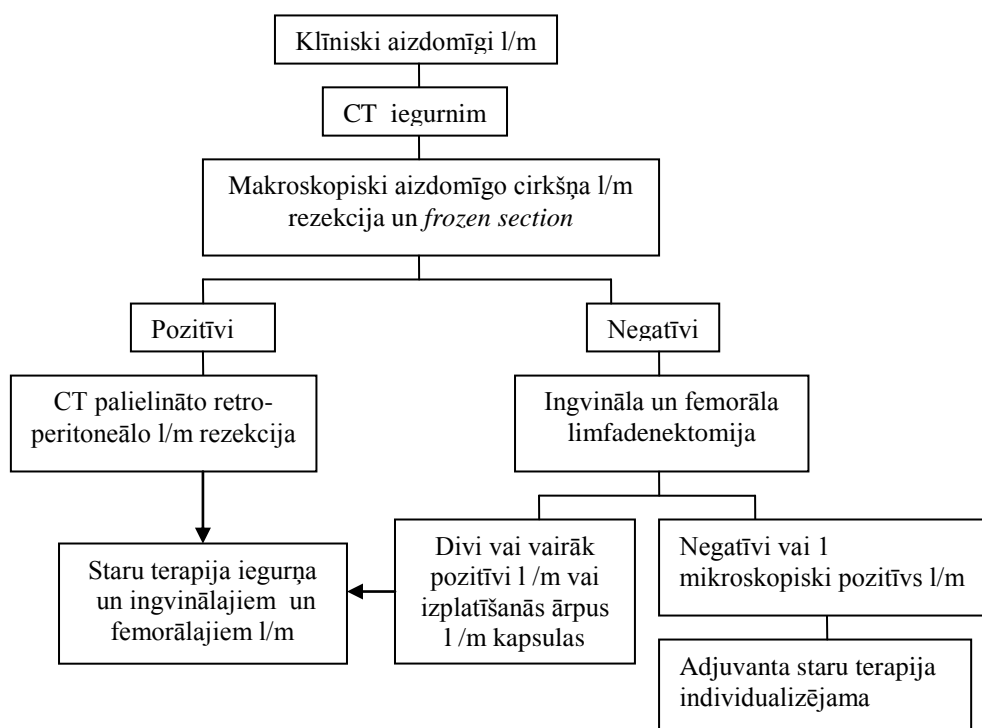
Pacientes ar primārajiem audzējiem, kuru izmēri ir > 2 cm, vai pacientes ar lieliem metastātiskiem ingvinālajiem un femorālajiem limfmezgliem tiek uzskatīti par ielaistiem gadījumiem. Šīm pacientēm īpaši svarīga ir kopīga ķirurga, radiologa diagnosta un onkologa ķīmijterapias iesaistīšanās ārstēšanas plāna izveidošanā.

#### 1.4.5.2.3.1 Ingvino-femorālo limfmezglu ārstēšana

Pirms uzsākt ārstēšanas plāna izveidi, ir vēlams noteikt ingvinālo un femorālo limfmezglu stāvokli (1).

Ja palpatori ingvinālajā un femorālajā rajonā nav aizdomīgu limfmezglu, ir jāveic abpusēja ingvināla un femorāla limfadenektomija. Ja histoloģiskajā atbildē tiek konstatēti pozitīvi limfmezgli, ir indicēta adjuvanta staru terapija ingvinālajam un femorālajam rajonam un mazajam iegurnim. Ja pirms operācijas ir aizdomas par metastāzēm ingvinālajos un femorālajos limfmezglos, datortomogrāfija var palīdzēt noteikt ingvinālo un femorālo limfmezglu lielumu un iegurnā limfadenopātiju (2.shēma)

### 2.shēma. Klīniski aizdomīgu limfmezglu ārstēšana





Ir jāveic visu palielināto cirkšņa limfmezglu rezekcija, un tie ir jānosūta steidzamai (*frozen section*) histoloģiskai izmeklēšanai. Ja limfmezglos histoloģiski netiek konstatētas metastāzes, ir jāveic pilna ingvināla un femorāla limfadenektomija. Ja limfmezglos konstatē metastāzes, no pilnas limfadenektomijas vajadzētu izvairīties, jo pilna ingvināla un femorāla limfadenektomija kopā ar adjuvantu staru terapiju pēc ārstēšanas kursa saņemšanas var izraisīt smagu limfedēmu. Jāekscidē ir vienīgi palielinātie ingvinālie, femorālie un iegurņa limfmezgli. Pēc palielināto limfmezglu ekscidēšanas terapija jāturpina ar adjuvantu staru terapiju ingvinālajam, femorālajam un iegurņa apvidum (25).

### Pierādījumu līmenis C

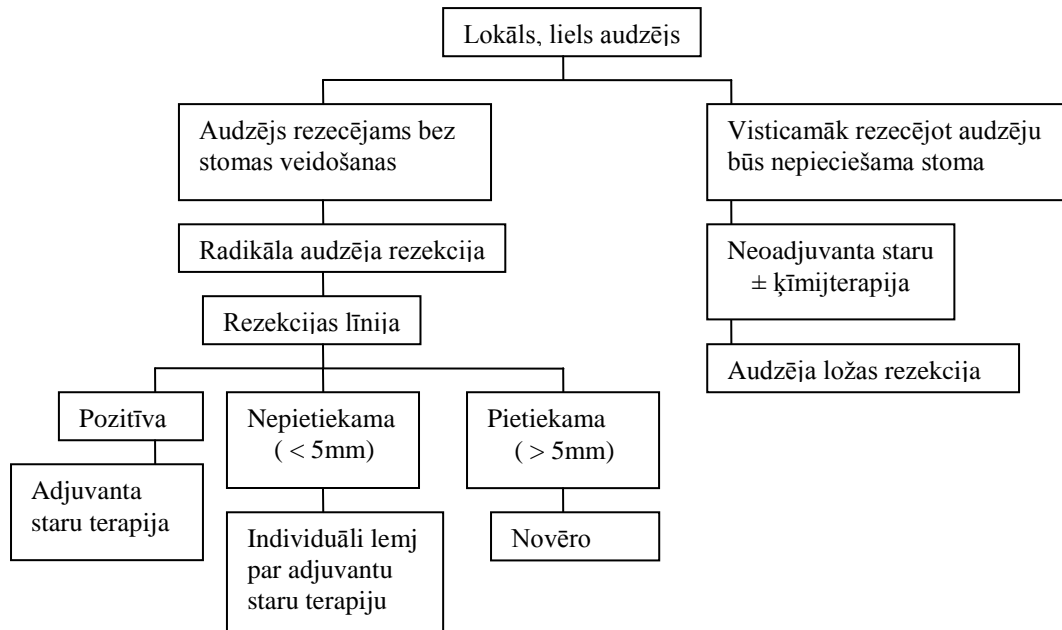
Ja cirkšņa limfmezgli ir ar izčūlojumu vai tie ir fiksēti, diagnozes apstiprināšanai ir jāveic biopsija un terapija jāuzsāk ar primāru staru terapiju. Kad vien ir iespējams, limfmezglus rekomendē rezecēt pirms staru terapijas uzsākšanas - 3.shēma (26).

### Pierādījumu līmenis C

#### 3.shēma. Ārstēšanas taktika metastātiski izmainītu limfmezglu gadījumā



#### 4.shēma. Terapijas taktika liela, primāra audzēja gadījumā\*



\*Ārstēšana, kas seko pēc ingvinālo un femorālo limfmezglu dissekcijas. Staru terapija ingvinālajiem, femorālajiem un iegurņa limfmezgliem vadoties pēc indikācijām.

#### 1.4.5.2.3.2 Primārā audzēja terapija - 4.shēma

Primārā audzēja terapijai ir jāseko pēc ingvinālo un femorālo limfmezglu dissekcijas. Ja vien ir iespējams rezecēt audzēju ar tīrām rezekcijas malām un bez sfinkteru bojājumiem, kas noved pie urīna un fēču nesaturēšanas, priekšroka ir dodama primārai audzēja rezekcijai.

Ja primārās ķirurģiskās ārstēšanas dēļ būs nepieciešama zarnu vai urīnpūšļa stoma, priekšroka ir dodama primārai staru terapijai, kuru pēc tam papildina ar salīdzinoši mazāku audzēja ložas rezekciju (27, 28).

Reizēm tiek izmantota kombinēta staru-ķīmijterapija, pēc kuras nav nepieciešama audzēja ložas rezekcija (29-32).

Atkarībā no reģionālo limfmezglu stāvokļa, staru terapijas laikā var būt nepieciešams ietvert ingvinālos, femorālos un iegurņa limfmezglus, kā tas ir sākotnēji noteikts.

#### 1.4.5.2.3.4 Nepietiekami plaša rezekcijas līnija (< 5 mm)

Ja rezekcijas līnijas nav iespējams paplašināt, var tikt izmantota adjuvanta staru terapija (33). Neskatoties uz to, ka lokālās kontroles iespēja ir uzlabojusies, kopējā dzīvildze būtiski nav uzlabojusies.

### Pierādījumu līmenis C

## 1.5 Īpašas situācijas

### 1.5.1 Vulvas melanoma

Vulvas melanoma ir otrs biežāk sastopamais vulvas audzējs. Vizbiežāk šie bojājumi ietver klitora un mazo kaunuma lūpu apvidu. Šajos gadījumos biežāk izmantotās FIGO un TNM klasifikācijas vietā ir jāizmanto Klarka vai Breslowa mikro stadiju modifikācijas. Šajās sistēmās audzēja invāzijas dziļumu mēra, izmantojot aprakstošās histoloģijas īpatnības, kādas tiek izmantotas ādā lokalizētiem audzējiem.

Visi pigmentētie un visi aizdomīgie vulvas bojājumi ir jāekscidē, ja vien nav zināms, ka tie ir nemainīgi vairāku gadu garumā. Sekojot tendencēm konservatīvākas ķirurģijas pielietošanai ādas melanomu terapijā, arī vulvas melanomas ķirurģiska rezekcija kļūst konservatīvāka (34,35). Primārā ārstēšana ir jāuzsāk ar radikālu, lokālu ekscīziju ar vismaz 1 cm platām rezekcijas malām.

### **Pierādījumu līmenis C**

Dati par limfadenektomijas nozīmi šajā gadījumā ir pretrunīgi, bet Intergroup Surgical Melanoma Program ir izstrādājusi prospektīvu, multicentrisku randomizētu pētījumu par atsevišķu limfmezglu rezekciju un novērošanu vidēja biezuma (1-4 mm) ādas melanomas gadījumā (36). Šajā pētījumā tika iekļautas 740 pacientes. Pacientēm, kurām veikta tikai atsevišķu limfmezglu rezekcija, bija būtiski pagarināta dzīvildze vecuma grupā līdz 60 gadiem ar audzēja izmēru 1-2 mm biezumā un bez audzēja izčūlošanās.

Pamatojoties uz minēto pētījumu, pacientēm ar vidēja biezuma (1-4 mm) ādas melanomu rekomendē veikt ingvino-femorālo limfmezglu biopsiju.

#### *1.5.2 Bartolinī dziedzera vēzis*

Bartolinī dziedzerī ir iespējamās divas vēža izcelsmes – no dziedzera vada vai paša dziedzera audiem. No dziedzera vada epitēlija audzēji histoloģiski var būt ar pārejas vai plakano epitēliju, savukārt, no paša dziedzera audiem veidojas adenokarcinomas.

Literatūrā ir aprakstīti gadījumi par cistiskiem adenoīdiem un adenoskvamoziem audzējiem.

Salīdzinot ar invazīviem plakanšūnu vēžiem, adenokarcinomas sastop vidēji par desmit gadiem agrāk. Bieži audzējs tiek diagnosticēts, rezecējot persistējošu Bartolinī dziedzera cistu. Bartolinī dziedzera karcinomas gadījumā standarta operācijas apjoms paredz radikālu vulvektomiju un abpusēju ingvinālu un femorālu limfadenektomiju. Agrīnu stadiju gadījumā ārstēšanas rezultāti ir līdzīgi, ja veic tikai hemivulvektomiju ar vienas pusē ingvinālu un femorālu limfadenektomiju (37). Tā kā audzējs ir lokalizēts dziļi *fossa ishiorectalis*, rezekcijas malas visbiežāk ir ar nepietiekamu atkāpi veselo audu robežās, īpaši lielu audzēju gadījumā, tāpēc adjuvanta staru terapija būtiski samazina lokāla recidīva iespēju (37).

### **Pierādījumu līmenis C**

Ja tiek konstatēti pozitīvi vienas pusē ingvinālie un femorālie limfmezgli, reģionālā recidīva iespēju samazina abpusēji uz ingvinālo, femorālo un iegurņa limfmezglu rajonu vērsta staru terapija.

Ja pēc metastātisko limfmezglu rezekcijas tiek konstatēti audzēja audi rezekcijas līnijā vai tiek konstatēta perineirāla invāzija, ir pielietojama radikāla lokāla ekscīzija ar adjuvanta lokālu staru terapiju.

## **Pierādījumu līmenis C**

### *1.5.3 Pedžeta slimība*

Visbiežāk tā ir kā intraepiteliāls bojājums, bet reizēm zem šī bojājuma diagnosticē invazīvu adenokarcinomu. Saslimšana sastopama galvenokārt menopauzālā vecumā vai postmenopauzē. Galvenā sūdzība ir diskomforts un nieze vulvas rajonā, bet apskates laikā parasti tiek konstatēta mitrojošā ekzēma. Biopsijas laikā var konstatēt, vai bojājums ir invazīvs vai tikai epitēlija robežās (1,38).

Intraepiteliālas Pedžeta slimības gadījumā var aprobežoties ar lokālu ekscīziju. Ekscidējot bojāto vietu, ir grūti panākt tīras ekscīzijas malas, jo histoloģiski audi ir izmainīti plašāk, kā tas ir klīniski novērojams. Pēdējā laikā tiek veiktas mazāk radikālas intraepiteliālo bojājumu ekscīzijas ar atkārtotu ekscīziju pēc laika, kad slimība kļūst simptomātiska vai klīniski konstatējama.

Bojājumus, kas skar urīnizvadkanālu vai anālo atveri, ir grūti ārstēt. Šajos gadījumos var tikt pielietota lāzerterapija. Ja zem Pedžeta slimības ir konstatēta invazīva adenokarcinoma, ir jāveic radikāla ekscīzija ar ekscīzijas malām vismaz 1 cm veselo audu robežās. Ja bojājums ir lokalizēts vienā pusē, ir jāveic vismaz vienpusēja ingvināla un femorāla limfadenektomija ar sekojošu adjuvantu staru terapiju pēc tādām pašām indikācijām, kā pie plakanšūnu karcinomas.

## **Pierādījumu līmenis C**

### *1.6 Patoloģiskais ziņojums (46-48)*

Ķirurģiskajam materiālam ir jābūt korekti orientētam un nofotografētam. Foto uzņēmums ir nepieciešams, lai būtu dati par audu paņemšanas vietu.

Atbildē ir jābūt norādītam:

- 1.6.1 Saņemtais paraugs, veiktā manipulācija ar vai bez limfadenektomijas
- 1.6.2 Audzēja lokalizācija (labā vai kreisā kaunuma lūpa / mazā / lielā / klitors / cits / multifokāls)
- 1.6.3 Nosūtītā parauga izmērs divos virzienos, biezums
- 1.6.4 Makroskopiskā audzēja izplatība
- 1.6.5 Konfigurācija (ekzofīts / izcūlojis / difūzs / cirkulārs)
- 1.6.6 Histoloģiskais tips un diferenciacija:
  - VIN3
  - Plakanšūnu karcinoma (keratinizācija, kārpas)
  - Bazālo šūnu karcinoma
  - Adenokarcinoma (Bartolini, ādas, krūts audzējam līdzīga vai cita)
- 1.6.7 Mikroskopiskais invāzijas garums un dziļums, audzēja biezums, veselo audu biezums dziļumā aiz audzēja
- 1.6.8 Audzēja un stromas saskares zona – labi norobežotas vai infiltratīvas

1.6.9 Arteriāla-venozā-limfātiska infiltrācija ( izmantojot HE / Elastica Masson / imūnhistoķīmiju) vai nevar tikt novērtēta

1.6.10 Informācija par piegulošajiem labdabīgajiem plakanā epitēlija audiem:

- VIN
- *Lichen sclerosus*
- Skvamozu hiperplāziju
- HPV izraisītas izmaiņas
- Hroniska granulomatoza saslimšana

1.6.11 Mazākās no audzēja brīvās malas izmērs / aprakstīt, ja ir audzējs vai atzīmēt, ja nav iespējams novērtēt /

1.6.12 FIGO stadija

1.6.13 Jāatspoguļo no katras vietas izmeklēto un metastātisko limfmezglu skaits

1.6.14 Metastātiskajiem limfmezgliem jāapraksta izmēri, kapsulas cauraugšana un to izplatība ārpus limfmezgla.

Paši būtiskākie faktori – lielākais audzēja diametrs 2 cm; invāzija stromā 1 mm; urīnizvadkanāla, maksts apakšējo daļu un ānusa iesaiste; urīnpūšļa, rectum, augšējās urīnizvadkanāla daļas iesaiste.

Atsevišķi griezumi ir jāveic no urīnizvada, anālās atveres un maksts rezekcijas malām.

Ir jāveic katra limfmezgla šķērsriezuma analīze.

Invāzijas dziļums ir jāmēra no epitēlija un stromas savienojuma vietas vistuvāk piegulošās ādas papillas līdz dziļākajai audzēja invāzijas vietai.

### **1.7 Recidivējošs vulvas vēzis (ASV Nacionālā vēža institūta rekomendācijas)**

Ārstēšanas rezultāts ir atkarīgs no audzēja recidīva vietas un plašuma (39). Radikāli ekscidējot lokālu audzēja recidīvu, sagaidāmā 5-gadu dzīvildze ir 56%, ja netiek konstatētas metastāzes reģionālajos limfmezglos (40). Atsevišķām pacientēm ir pielietojama paliatīva staru terapija ar vai bez 5-FU un tā var būt efektīva neliela lokāla audzēja recidīva gadījumā (41-43). Ja lokālais audzēja recidīvs tiek konstatēts vēlāk kā pēc 2 gadiem pēc primārās terapijas, izmantojot kombinētu ķirurģisku ārstēšanu un staru terapiju paredzamā 5-gadu dzīvildze var pārsniegt 50% (44,45).

Standarta ārstēšanas iespējas:

1. Plaša lokāla ekscīzija ar vai bez staru terapijas pacientēm ar lokālu recidīvu
2. Radikāla vulvektomija un iegurņa ekzenterācija
3. Vienlaicīga staru terapija ar citotoksisku ķīmijterapiju ar vai bez ķirurģiskas ārstēšanas (42).

Šajos gadījumos nav standarta ķīmijterapijas vai citas pierādītas efektīvas sistēmiskas terapijas. Šādas pacientes ir iekļaujamas klīniskajos pētījumos.

### ***Literatūras atsauces:***

1. Hacker NF. Vulvar Cancer. In Berek JS and Hacker NF. (eds) Practical Gynecologic Oncology. Edition 4, Lippicott Williams & Wilkins 2005;543-583.
2. Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int J Gynecol Obs*, 2009; 105(2):103-4.
3. Kim HS, Song YS. International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) staging system revised: what should be considered critically for gynecologic cancer? *J Gynecol Oncol*. 2009 September; 20(3): 135–136.
4. Rhodes CA, Cummins C. Shafi M. The management of squamous cell vulval cancer: a population based retrospective study of 411 cases. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105:200-205.
5. van de Velden J, van Lindert ACM, Gimbrere CHF, Oosting H, Heintz APM. Epidemiologic data on vulvar cancer: comparison of hospital with population based data. *Gynecol Oncol* 1996; 62: 379-383.
6. Peters RK, Mack TM, Bemstein L. Parallels in the epidemiology of selected anogenital carcinomas. *J Natl Cancer Inst* 1984; 72: 609-615.
7. Shepherd J, Sideri M, Benedet J et al. Carcinoma of the vulva. *J Epidemiol Biostat* 1998; 4: 111-127.
8. Iverson T, Abeler V, Aalders J. Individualized treatment of Stage I carcinoma of the vulva. *Obstet Gynecol* 1981; 57: 85-90.
9. Hacker NF, van der Velden J. Conservative management of early vulvar cancer. *Cancer* 1993; 71: 1673-1677.
10. Hacker NF, Berek JS, Lagasse LD, Nieberg RK, Leuchter RS. Individualization of treatment for stage I squamous cell vulvar carcinoma. *Obstet Gynecol* 1984; 63: 155-162.
11. Farias-Eisner R, Cirisano FD, Grouse D et al. Conservative and individualized surgery for early squamous carcinoma of the vulva: the treatment of choice for stage I and II (T1-2NO-1M0) disease. *Gynecol Oncol* 1994; 53: 55-58.
12. Burke TW, Levenback C, Coleman RL, Morris M, Silva EG, Gershenson DM. Surgical therapy of T1 and T2 vulvar carcinoma: further experience with radical wide excision and selective inguinal lymphadenectomy. *Gynecol Oncol* 1995; 57: 215-220.
13. Heaps JM, Fu YS, Montz FJ, Hacker NF, Berek JS. Surgical pathological variables predictive of local recurrence in squamous cell carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol* 1990; 38: 309-314.
14. Iverson T, Aas M. Lymph drainage from the vulva. *Gynecol Oncol* 1983; 16 179-189.
15. de Hulla, Oonk MH, Ansink AC, Hollema H, Jager PL, Van der Zee AGJ. Pitfalls in the sentinel lymph node procedure in vulvar cancer. *Gynecol Oncol* 2004;94:10-15.
16. Stehman FB, Bundy BN, Doretsky PM, Creasman WT. Early Stage I carcinoma of the vulva treated with ipsilateral superficial inguinal lymphadenectomy and modified radical

hemivulvectomy: a prospective study of the Gynecologic Oncology Group. *Obstet Gynecol* 1992; 79: 490.

17. Micheletti L, Borgno G, Barbero M et al. Deep femoral lymphadenectomy with preservation of the fascia lata. *J Reprod Med* 1990; 35: 1130-1134.

18. Hacker NF, Leuchter RS, Berek JS, Castaldo TW, Lagasse LD. Radical vulvectomy and bilateral inguinal lymphadenectomy through separate groin incisions. *Obstet Gynecol* 1981; 58: 574-579.

19. de hulla JA, Hollena H, Lolkema S et al. Vulvar carcinoma. The price of less radical surgery. *Cancer* 2002;95:2331-2338.

20. Stehman F, Bundy B, Thomas G, Varia M, Okagaki T, Roberts J, et al. Groin dissection versus groin radiation in carcinoma of the vulva: A Gynecologic Oncology Group study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 24: 389-396.

21. Homesley HD, Bundy BN, Sedlis A, Adcock L. Radiation therapy versus pelvic node resection for carcinoma of the vulva with positive groin nodes. *Obstet Gynecol* 1986;63: 733-739.

22. Origoni M, Sideri M, Garsia S, Carinelli SG, Ferrari AG. Prognostic value of pathological patterns of lymph node positivity in squamous cell carcinoma of the vulva stage III and IVA FIGO. *Gynecol Oncol* 1992; 45: 313-316.

23. Paladini D, Cross P, Lopes A, Monaghan J. Prognostic significance of lymph node variables in squamous cell cancer of the vulva. *Cancer* 1994; 74: 2491-2496.

24. van der Velden J, van Lindert ACM, Lammes FB et al. Extracapsular growth of lymph node metastases in squamous cell cancer of the vulva; the impact on recurrence and survival. *Cancer* 1995; 75: 2885-2890.

25. Hyde SE, Valmadre S, Hacker NF, Schilthuis MS, Van derVelden J. Nodal debulking instead of full groin dissection results in similar survival in patients with clinically suspicious groin nodes and squamous cell cancer of the vulva. *Int J Gynecol Oncol* 2004;26.

26. Montana GS, Thomas GM, Moore DH, Saxer A, Mangan CE, Hentz SS, Averette HE. Preoperative chemoradiation for carcinoma fo the vulva with N2/N3 nodes: A Gynecologic Oncology Group Study. *Int J Radiat. Oncol Biol Phys* 200;48:1007-1013.

27. Hacker NF, Berek JS, Juillard GJF, Lagasse LD. Preoperative radiation therapy for locally advanced vulvar cancer. *Cancer* 1984; 54: 2056-2060.

28. Boronow RC, Hickman BT, Reagan MT, Smith RA, Steadham RE. Combined therapy as an alternative to exenteration for locally advanced vulvovaginal cancer. Results, complicatons and dosimetric and surgical considerations. *Am J Clin Oncol* 1987; 10:171-181.

29. Moore DH, Thomas GM, Montana GS, Saxer A, Gallup DG, Olt G. Preoperative chemoradiation for advanced vulvar cancer: a phase 11 study of the Gynecologic Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42:79-85.
30. Lupi G, Raspagliesi F, Zucali R, Fontanelli R, Paladini D, Kenda R, di Re F. Combined preoperative chemoradiotherapy followed by radical surgery in locally advanced vulvar carcinoma. *Cancer* 1996; 77: 1472-1478.
31. Landoni F, Maneo A, Zanetta G, Colombo A, Nava S, Placa F et al, Concurrent preoperative chemotherapy with 5-fluorouracil and mitomycin-C and radiotherapy (FUMIR) followed by limited surgery in locally advanced and recurrent vulvar carcinoma. *Gynecol Oncol* 1996; 61: 321-327.
32. Cunningham MJ, Goyer RP, Gibbons SK, Kredentser DC, Malfetano JH, Keys H. Primary radiation, cisplatin, and 5-fluorouracil for advanced squamous cell carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol* 1997; 66: 258-261.
33. Faul CM, Mirmow D, Huang O, Gerszten K, Day R, Jones MW. Adjuvant radiation for vulvar carcinoma: improved local control. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 1997; 38: 381-389.
34. Rose PG, Piver MS, Tsukada Y, Lau T. Conservative therapy for melanoma of the vulva. *Am J Obstet Gynecol* 1988;159:52-56.
35. Timble EL, Lewis JL Jr, Williams LL, Curtin JP, Chapman D, Woodruff JM, et al. Management of vulvar melanoma. *Gynecol Oncol* 1992;45:254-258.
36. Balch CM, Soong SJ, Bartolucci AA, Urist MM, Karakousis CP, Smith TJ, et al. Efficacy of an elective regional lymph node dissection of 1 to 4 mm thick melanomas for patients 60 years of age and younger. *Ann Surg* 1996;224:255-263.
37. Copeland L, Sneige N, Gershenson DM, McGuffe VB, Abdul-Karim F, Rutledge FN. Bartholin gland carcinoma. *Obstet Gynecol* 1986;67:794-801.
38. Fanning J, Lambert L, Hale TM, Morris PC, Schuerch C. Paget's disease of the vulva: prevalence of associated vulvar adenocarcinoma, invasive Paget's disease, and recurrence after surgical excision. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:24-27.
39. Piura B, Masotina A, Murdoch J, et al.: Recurrent squamous cell carcinoma of the vulva: a study of 73 cases. *Gynecol Oncol* 48 (2): 189-95, 1993.
40. Hopkins MP, Reid GC, Morley GW: The surgical management of recurrent squamous cell carcinoma of the vulva. *Obstet Gynecol* 75 (6): 1001-5, 1990.
41. Miyazawa K, Nori D, Hilaris BS, et al.: Role of radiation therapy in the treatment of advanced vulvar carcinoma. *J Reprod Med* 28 (8): 539-41, 1983.
42. Russell AH, Mesic JB, Scudder SA, et al.: Synchronous radiation and cytotoxic chemotherapy for locally advanced or recurrent squamous cancer of the vulva. *Gynecol Oncol* 47 (1): 14-20, 1992.



43. Thomas G, Dembo A, DePetrillo A, et al.: Concurrent radiation and chemotherapy in vulvar carcinoma. *Gynecol Oncol* 34 (3): 263-7, 1989.
44. Podratz KC, Symmonds RE, Taylor WF, et al.: Carcinoma of the vulva: analysis of treatment and survival. *Obstet Gynecol* 61 (1): 63-74, 1983.
45. Shimm DS, Fuller AF, Orlow EL, et al.: Prognostic variables in the treatment of squamous cell carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol* 24 (3): 343-58, 1986.
46. Robboy SJ, Bentley RC, Krigman H, Silverberg SG, Norris HJ, Zaino RJ. Synoptic reports in gynecologic pathology. *Int J Gynecol Pathol*. 1994 Apr;13(2):161-74.
47. Robboy, SJ.; Mutter, GL.; Shako-Levy, R.; Bean, SM.; Prat, J.; Bentley, RC.; Russell, P. Cutup-gross description and processing of specimens. In: Robboy, SJ.; Mutter, GL.; Prat, J.; Bentley, RC.; Russell, P.; Anderson, MC., editors. *Robboy's pathology of the female reproductive tract*. 2. Vol. Chapter 35. Churchill Livingstone; 2009. p. 989-991.
48. Pathology and Genetics Tumours of the Breast and Female Genital Organs. WHO Classification of Tumours, Edited by Tavassoli, FA, Devilee P. F.IARC Press, 2003.

## 2. Maksts vēzis

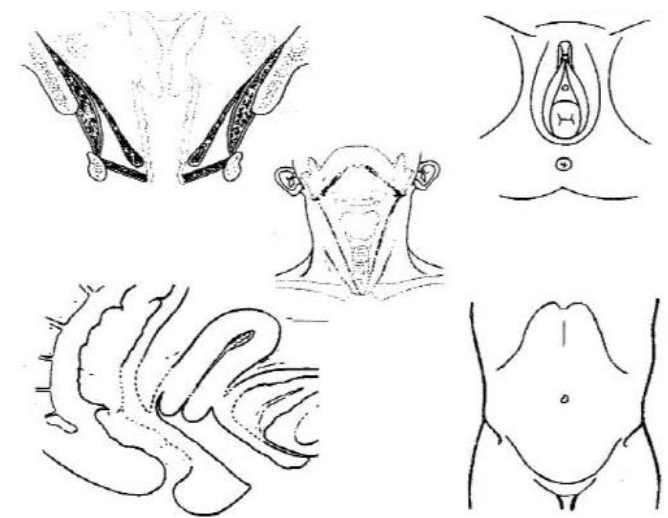
### 2.1 Stadijas noteikšana

Stadiju klasifikācija primāram maksts vēzim ir aprakstīta 2.tabulā. Pirmreizēji noteiktā stadija un recidīvs ir jāatzīmē maksts vēža stadijas atzīmēšanas diagrammā (2.attēls). Diagrammas otrā pusē ir attēlota 2.tabula.

2.tabula. Maksts vēža stadiju klasifikācija

Stadija	Izplatība
I	Audzējs ir norobežots maksts sienā
II	Audzējs pāriet uz subvaginālajiem audiem, bet nepāriet uz iegurņa sienu
III	Audzējs pāriet uz iegurņa sienu
IV	Audzējs iziet ārpus iegurņa vai caur aug urīnpūšļa vai taisnās zarnas gļotādu, bullozā tūska nav iemesls klasificēt kā IV stadiju
IVA	Audzējs iziet ārpus iegurņa vai caur aug urīnpūšļa vai taisnās zarnas gļotādu
IVB	Attālas metastāzes

2. Attēls. Maksts vēža stadijas atzīmēšanas diagramma

<b>Maksts vēža stadijas atzīmēšanas diagramma datums</b> _____	Vārds, Uzvārds _____ p.k. _____
	
Lokalizācija _____	
Histoloģija _____	
<input type="checkbox"/> jauns gadījums <input type="checkbox"/> recidīvs	

### 2.1.1 Anatomija

Par maksts audzēju var klasificēt audzēju, kas primāri ir izejošs no maksts. Ir pilnībā jāizslēdz sekundāra audzēja izpausme no citiem ģenitāliem vai ekstraģenitāliem audzējiem.

Audzējs, kas ir lokalizēts dzemdes kakla maksts daļā un skar tā ārējo atveri, ir klasificējams kā dzemdes kakla vēzis.

Audzējs, kas ir norobežots urīnizvadkanālā, ir klasificējams kā urīnizvadkanāla karcinoma. Tāpat arī vulvā lokalizēti audzēji ir klasificējami kā vulvas audzēji. Visos gadījumos ir nepieciešama audzēja histoloģiska verifikācija.

#### 2.1.1.1 Limfmezgli

Maksts augšējās divas trešdaļas drenējās pa limfvadiem, kas atrodas paralēli *a.uterina* un maksts artērijai uz obturatorajiem, hipogastrālajiem un ārējiem iliakālajiem limfmezgļiem.

Maksts apakšējā trešdaļa drenējas uz ingvinālajiem un femorālajiem limfmezgļiem. Atsevišķos gadījumos audzējs var izplatīties arī pa pararektālajiem limfvadiem.

#### 2.1.1.2 Metastazēšanās vietas

Visbiežāk distāla metastazēšanās notiek uz plaušām, aknām un kauliem.

#### 2.1.1.3 Histoloģiskie audzēja veidi

Visbiežāk ir sastopams plakanšūnu vēzis. Retos gadījumos ir sastopama adenokarcinoma.

#### 2.1.1.4 Histoloģiskā diferenciacija (Grade)

- Gx – diferenciaciju nevar noteikt;
- G1 – augstu diferencēta;
- G2 – vidēji diferencēta;
- G3 – vāji vai nediferencēta

## 2.2 Ievads

Maksts vēzis sastāda līdz 2% no visiem sieviešu dzimumorgānu ļaundabīgajiem audzējiem (1). Makstī reizēm var konstatēt metastātisku audzēju kā tiešu audzēja izplatīšanos no dzemdes kakla vai vulvas, vai arī kā limfovaskulāri izplatītu endometriju vai trofoblastisku audzēju. Līdz pat 30% pacienšu ar primāru maksts vēzi anamnēzē vismaz pirms 5 gadiem ir bijis dzemdes kakla *Ca in situ* vai invazīvs vēzis (2-4).

Atsevišķiem maksts vēžiem kā priekšvēža stāvoklis ir novērojama maksts intraepiteliāla neoplāzija (VAIN), lai arī patiesais malignitātes potenciāls maksts intraepiteliālai neoplāzijai nav zināms (5,6). Kā vienu no iespējamiem maksts vēža cēloņiem uzskata iepriekš pielietotu iegurņa staru terapiju (7,8). Visbiežāk maksts vēzi sastop sievietēm menopauzē (1). Ja slimība tiek konstatēta jaunākām pacientēm, tad etioloģiski tā ir saistāma ar dzemdes kakla intraepiteliālu neoplāziju (9). Histoloģiski aptuveni 95% no primārajiem maksts vēžiem ir plakanšūnu vēži. Metastātiskie audzēji makstī var būt arī no urīnpūšļa, urīnizvadkanāla vai periuretrālajiem dziedzeriem, retāk no krūts vai plaušu vēža.

### **2.3 Skrīnings**

Maksts vēža skrīnings kā rutīnas izmeklējums pēc histerektomijas labdabīgas saslīmšanas dēļ nav finansiāli efektīvs, savukārt sievietes ar anamnēzē pārciestu dzemdes kakla intraepiteliālu neoplāziju vai invazīvu vēzi ir paaugstināta riska grupā un ir jākontrolē, veicot regulāru onkocitoloģisko izmeklēšanu (10).

### **2.4 Maksts intraepiteliāla neoplāzija (VAIN)**

Pacientēm ar patoloģisku onkocitoloģisko atradi bez lielas un acīmredzamas patoloģijas ir indicēta kolposkopiska izmeklēšana, apstrādājot maksti ar Lugola šķīdumu.

Kolposkopijas laikā ir jāveic patoloģiskā rajona ekscīzija, īpaši svarīgi tas ir gadījumos, kad patoloģija ir lokalizēta velvēs, jo līdz pat 28% šādos gadījumos paralēli iepriekš konstatētai maksts intraepiteliālai neoplāzijai tiek konstatēts maksts vēzis (11).

Maksts intraepiteliālas neoplāzijas ārstēšana ir individualizējama un ir atkarīga no tās plašuma, lokalizācijas un pacientes vispārēja veselības stāvokļa.

Maksts intraepiteliālas neoplāzijas ārstēšanai tiek izmantotas dažādas metodes, sākot no lokālas audu destrukcijas līdz plašākai ķirurģijai, ieskaitot vaginektomiju, kā arī dobuma staru terapiju. Terapijas izvēle parasti ir atkarīga no vairākiem faktoriem – pacientes vispārējā stāvokļa, veidojuma morfoloģijas, lokalizācijas un plašuma, kā arī no ārstējošā ārsta pieredzes un prasmēm darbā ar specifiskām ārstēšanas metodēm.

Pieņemot lēmumus par labu vienai vai otrai ārstēšanas taktikai, ir jāņem vērā veidojuma novietojums attiecībā pret urīnizvadkanālu, urīnpūsli un taisno zarnu, īpaši gadījumos, kad ir paredzēts izmantot destruktīvas vai ekscidējošas ķirurģiskas metodes. Urīnizvadkanāla, urīnpūšļa vai taisnās zarnas traumatizācija var izraisīt fistulas veidošanos, sevišķi, ja paciente iepriekš ir saņēmusi staru terapiju.

Lokāla 5-FU aplikāciju izmantošana ir vienkārša ambulatora procedūra, kas neprasa atsāpināšanu vai sarežģītu aprīkojumu (12). Šāda pieeja var būt īpaši piemērota pacientēm ar plašu vai multifokālu patoloģiju, kuras gadījumā būtu nepieciešams veikt plašu ķirurģisku ekscidēšanu. 5-FU aplikācijām parasti ir minimālas blakus parādības, ja vien tās netiek lietotas biežāk kā divas reizes nedēļā. Jaunākām sievietēm ar multifokālu patoloģiju un augsta riska maksts intraepiteliālu neoplāziju (VAIN 2/3) kā alternatīva 5-FU var tikt lietots imiquimoda 5% krēms (13). Vienlīdz efektīvi var tikt izmantota arī CO<sub>2</sub> lāzerdestrukcija (14). Izmantojot lāzerdestrukciju, parasti ir nepieciešama atsāpināšana. Tāpat maksts intraepiteliālu neoplāziju terapijā ir izmantojama elektroekscīzija vai ekscīzija ar skalpeli. Ķirurģiska ekscīzija ir īpaši piemērota gadījumiem, kad patoloģija ir lokalizēta maksts velvēs (15). Īpaši smagos gadījumos neefektīvas iepriekšējās ārstēšanas gadījumā ir pielietojama arī vaginektomija un ādas lēvera transplantēšana.

### **Pierādījumu līmenis C**

### **2.5 Invazīva karcinoma**

Lielākā daļa pacienšu pie ārsta vēršas ar sūdzībām par asiņainiem vai pastiprinātiem izdalījumiem no maksts. Diagnozi parasti var noteikt, veicot biopsiju no veidojuma apskates laikā. Biopsiju parasti var veikt ambulatori, taču būtu vēlams izmantot atsāpināšanu.

### 2.5.1 Ārstēšana

Visas pacientes ar maksts vēzi ir jāārstē terciārās aprūpes centros. Ārstēšana visos gadījumos ir individualizēta un tā atšķirsies no slimības stadijas un lokalizācijas makstī. Lielākajai daļai pacienšu ir svarīgi saglabāt maksts funkciju.

#### 2.5.1.1 Ķirurģiska ārstēšana

Ķirurģiskai ārstēšanai maksts vēža gadījumā ir nosacīta loma, jo maksts ciešā tuvumā atrodas urīnpūslis un taisnā zarna. Ķirurģiska ārstēšana ir pielietojama sekojošos gadījumos (1,16,17):

#### **(1) Pacientēm ar audzēju I stadijā, kas ir lokalizēts maksts mugurējā velvē**

Ja dzemde joprojām atrodas savā vietā, var veikt radikālu histerektomiju, maksts augšējās daļas ekscīziju ar vismaz 1 cm lielu atkāpi veselo audu robežās. Operācijas apjoms paredz arī iegurņa limfadenektomiju. Gadījumos, ja pacientei jau ir veikta histerektomija, var veikt maksts augšējās daļas ekscīziju kopā ar iegurņa limfadenektomiju.

#### **(2) Jaunas pacientes, kurām tiks pielietota staru terapija**

Šīm pacientēm laparotomija ļauj veikt olnīcu transpozīciju, ķirurģisku stadijas noteikšanu un rezecēt palielinātus limfmezglus.

#### **(3) Pacientēm ar slimības IV stadiju, īpaši gadījumos ar rekto-vaginālo vai veziko-vaginālo fistulu**

Primāra iegurņa ekzenterācija ir viena no ārstēšanas iespējām, kombinējot ar iegurņa limfadenektomiju vai neoadjuvantu staru terapiju.

Abpusēja ingvināla un femorāla limfadenektomija ir veicama pacientēm, kurām saslīmšana skar maksts apakšējo trešdaļu.

#### **(4) Pacientēm ar centrālu recidīvu pēc staru terapijas**

Ķirurģiskā ārstēšana parasti ietvers plašāku vai mazāk plašu iegurņa ekzenterāciju.

### **Pierādījumu līmenis C**

#### 2.5.1.2 Staru terapija

Staru terapija ir kā izvēles ārstēšanas iespēja lielākajai daļai pacienšu ar maksts vēzi, izmantojot gan distances, gan dobuma staru terapiju.

Atsevišķas pacientes ar slimības I un II stadiju var tikt ārstētas, izmantojot tikai dobuma staru terapiju (18,19).

Ja audzējs ir lokalizēts maksts apakšējā trešdaļā, staru terapijas laukā ir jāietver arī ingvinālie un femorālie limfmezgli. Kā alternatīva plašākai apstarošanai var tik izmantota ingvināla un femorāla limfadenektomija.

### **Pierādījumu līmenis C**

Literatūrā ir maz aprakstīta maksts vēža ārstēšana ar kombinētu ķīmij-staru terapiju (20). Tomēr to ir iespējams pielietot, vienlaicīgi ar staru terapiju nozīmējot 5-FU un/vai cisplatīnu.

## Pierādījumu līmenis D

### 2.5.2 Prognoze

Nesenie ziņojumi par 5 gadu dzīvildzi uzrāda līdzīgus rādītājus kā pie dzemdes kakla vēža (18,20). Pētījums ar 193 pacientēm no M.D.Anderson Vēža centra Hjustonā uzrādīja 5 gadu dzīvildzi 85% no 50 pacientēm ar saslimšanu I stadijā, 78% no 97 pacientēm ar slimības II stadiju un 58% no 46 pacientēm ar slimības III-IVA stadiju (21).

## 2.6 Speciālas situācijas

### 2.6.1 Adenokarcinoma

Aptuveni 9% no visiem primārajiem maksts vēžiem ir adenokarcinomas un tās skar jaunāko pacienšu daļu, neatkarīgi ar vai bez dietilstilbestrola ekspozīcijas intrauterīnajā attīstības periodā. Adenokarcinomas parasti rodas vietās, kur makstī ir novērojama adenoze pacientēm ar dietilstilbestrola ekspozīciju, ar Wolfa vadu atliekām, periuretrālajiem dziedzeriem un endometriozes perēkļiem.

#### 2.6.1.1 Skrīnings

Jaunas sievietes, kuru mātes grūtniecības laikā ir lietojušas dietilstilbestrolu, pirmo reizi pie ginekologa būtu jāaizved sākoties menstruācijām, vai aptuveni 14 gadu vecumā.

Apskates laikā uzmanība ir jāpievērš *introitus vaginae* rajonam un dzemdes kaklam. No dzemdes kakla ir jāpaņem onkocitoloģiskā uztriepe (22).

#### 2.6.1.2 Ārstēšana

Kopumā adenokarcinomas ir ārstējamas līdzīgi kā plakanšūnu karcinomas. Jaunām pacientēm īpaša uzmanība ir jāpievērš tam, lai tiktu saglabāta maksts un olnīcu funkcija. Atsevišķos gadījumos var būt nepieciešamība veikt maksts rekonstrukciju un olnīcu transpozīciju.

#### 2.6.1.3 Prognoze

Prognoze gaiššūnu karcinomas gadījumā kopumā ir laba ar kopējo dzīvildzi 78% (23). Izdzīvošana citu adenokarcinomu gadījumos ir būtiski sliktāka, salīdzinot ar plakanšūnu vēzi (18).

### 2.6.2 Maksts melanoma

Maksts melanoma ir reta saslimšana un gandrīz visi gadījumi ir novērojami tikai starp baltādainajām sievietēm (24). Parasti tā lokalizējas maksts distālās daļas priekšējā sienā (24,25). Parasti tā ir dziļi invazīva un kā galvenā terapijas metode ir radikāla ķirurģiska ārstēšana, ietverot kādu no iegurņa ekzenterācijas veidiem.

Literatūrā ir aprakstīta konservatīvāka ķirurģijas pielietošana ar līdzīgiem izdzīvotības rādītājiem (24,26). Parasti ķirurģiskā ārstēšana tiek kombinēta ar adjuvantu staru terapiju.

Atsevišķi staru terapija var tikt pielietota tikai retos gadījumos, un šādos gadījumos būtu izmantojamas augstu devu frakcijas (>400 cGY), kas var sniegt labākus ārstēšanas rezultātus, salīdzinot ar zemu devu frakcijām (27). Kopējā 5 gadu dzīvildze svārstās ap 10%.

## **Pierādījumu līmenis C**

### **2.6.3 Sarkoma (botrioīda)**

Botrioīda sarkoma ir ļoti agresīvs audzējs, kura primārā izcelsme ir rabdomioblasti. Šie audzēji parasti tiek konstatēti zīdaiņiem un bērniem, kuru pirmā klīniskā izpausme ir patoloģiski maksts izdalījumi, asiņošana vai redzami audzēja audi pie *introitus vaginae*.

Pagātnē šo audzēju gadījumā tika pielietotas ekzenterācijas ar ļoti sliktiem rezultātiem. Pēdējā laikā plašāk tiek pielietota konservatīvāka ķirurģiska ārstēšana ar neoadjuvantu vai adjuvantu ķīmijterapiju un staru terapiju ar būtiski uzlabotiem dzīvildzes rādītājiem. Visvairāk literatūrā aprakstītā pieredze ir izmantojot vinkristīnu, aktinomicīnu D un ciklofosfānu (28,29).

Ja veidojums ir neliels un tas var tikt rezecēts neskarot iegurņa orgānus, tad ķirurģiskā ārstēšana ir pielietojama kā pirmais ārstēšanas etaps. Lielāku audzēju gadījumā ir pielietojama neoadjuvanta staru vai ķīmijterapija. Šajos gadījumos nerekomendē paplašināt staru terapijas lauku, jo tā palielināšana ir saistīta ar komplikācijām no kaulainā iegurņa puses, destruējot tā augšanas zonas.

### **2.7 Patoloģiskais ziņojums (30-32).**

Atbildē ir jābūt norādītam:

2.7.1 Saņemtais paraugs, veiktā manipulācija ar vai bez limfadenektomijas

2.7.2 Audzēja lokalizācija ( augšējā, vidējā vai apakšējā trešdaļa, cirkulārs, priekšējā, mugurējā vai laterālā siena)

2.7.3 Nosūtītā parauga izmērs divos virzienos, biezums

2.7.4 Makroskopiskā audzēja izplatība

2.7.5 Konfigurācija (ekzofīts / izčūlojis / difūzs / cirkulārs)

2.7.6 Histoloģiskais tips un diferenciācija

- VAIN3

- Plakanšūnu karcinoma (keratinizācija, kārpas)

- Adenokarcinoma (gaiššūnu, endometrioīda, mucinoza, adenoskvamoza, mezonefroīda, cita)

2.7.7 Mikroskopiskais invāzijas garums un dziļums, audzēja biezums

2.7.8 Audzēja un stromas saskares zona – labi norobežotas vai infiltratīvas

2.7.9 Arteriāla-venozā-limfātiska infiltrācija ( izmantojot HE / Elastica Masson / imūnhistoķīmiju) vai nevar tikt novērtēta

2.7.10 informācija par piegulošajiem labdabīgajiem plakanā epitēlija audiem:

- VAIN

- HPV izraisītas izmaiņas

- Adenoze

- Mezonefroīdo audu atliekas

- Hiperplāzija

2.7.11 Mazākās no audzēja brīvās malas izmērs / aprakstīt, ja ir audzējs vai atzīmēt, ja nav iespējams novērtēt /

2.7.12 FIGO stadija

2.7.13 Jāatspoguļo no katras vietas izmeklēto un metastātisko limfmezglu skaits katram reģionam

Ja audzējs skar dzemdes kaklu vai vulvu, audzējs ir jāklasificē kā primārs dzemdes kakla vai vulvas audzējs. Paši būtiskākie faktori – paravaginālie audi, iegurņa siena, urīnpūšļa un taisnās zarnas gļotāda, audzēja konstatēšana ārpus iegurņa.

***Literatūras atsauces:***

1. Hacker NF, Vaginal Cancer. In Berek JS, Hacker NF. Eds Practical Gynecologic Oncology Ed. 4. Lippincott Williams and Wilkins 2005;585-599.

2. Benedet JL, Murphy KJ, Fairey RN, Boyes DA. Primary invasive carcinoma of the vagina. Obstet Gynecol 1983;62:715-719.

3. Peters WAI, Kumar NB, Morley GW. Carcinoma of the vagina. Cancer 1989;55:892-897.

4. Rubin SC, Yung J, Mikuta JJ. Squamous carcinoma of the vagina: treatment, complications, and long-term follow-up. Gynecol Oncol 1985;20:346-353.

5. Leneham PM, Meff F, Lickrish GM. Vaginal intraepithelial neoplasia: biologic aspects and management. Obstet Gynecol 1986;68:333-337.

6. Benedet JL, Saunders BH. Carcinoma in situ of the vagina. Am J Obstet Gynecol 1984;148:695-700.

7. Pride GL, Buchler DA. Carcinoma of vagina 10 or more years following pelvic irradiation therapy. Am J Obstet Gynecol 1977;127:513-518.

8. Choo YC, Anderson DG. Neoplasms of the vagina following cervical carcinoma. Gynecol Oncol 1982;14:125-132.

9. Hellman K, Silfversward C, Nilsson B, Hellstrom AC, Frankendal B, Pettersson F. Primary carcinoma of the vagina: factors influencing the age at diagnosis. The Radiumhemmet series 1956-96. Int J Gynecol Cancer 2004;14:491-501.

10. Bell J, Sevin BU, Averette H, Nadi M. Vaginal cancer after hysterectomy for benign disease: value of cytologic screening. Obstet Gynecol 1984;64:699-702.

11. Hoffman MS, De Cesare SL, Roberts WS, Fiorica JV, Finan MA, Cavanagh D. Upper vaginectomy for in situ and occult superficially invasive carcinoma of the vagina. Am J Obstet Gynecol 1992;166:30-33.

12. Sillman FH, Sedlis A, Boyce JIG. A review of lower genital tract intraepithelial neoplasia and the use of topical 5-fluorouracil. Obstet Gynecol Surv 1985;40:190-220.



13. Haidopoulos D, Diakomanolis E, Rodalakis A, Voulgaris Z, Vlachos G, Intsaklis A. Can local application of imiquimod cream be an alternative mode of therapy for patients with high-grade intraepithelial lesions of the vagina. *Int J Gynecol Cancer* 2005;15:898-902.
14. Staf1 A, Wilkinson EJ, Mattingly RF. Laser treatment of cervical and vaginal neoplasia. *Am J Obstet Gynecol* 1977;128:128-136.
15. Indermaur MD, Martino MA, Fiorica JV, Roberts WS, Hoffman MS. Upper vaginectomy for the treatment of vaginal intraepithelial neoplasias *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:577-81.
16. Tjalma WAA, Monaghan JM, de Barros Lopes A, Naik R, Nordin AJ, Weyler JJ. The role of surgery in invasive squamous carcinoma of the vagina. *Gynecol Oncol* 2001;81:360-365.
17. Stock RG, Chen ASJ, Seski J. A30-year experience in the management of primary carcinoma of the vagina: analysis of prognostic factors and treatment modalities. *Gynecol Oncol* 1995;56:45-52.
18. Chyle V, Zagars GK, Wheeler JA, Wharton JT, Delclos L. Definitive radiotherapy for carcinoma of the vagina: outcome and prognostic factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;35:891-905.
19. Pride GL, Schultz AE, Chuprevich TW, Buchler DA. Primary invasive squamous carcinoma of the vagina. *Obstet Gynecol* 1979;53:218-225.
20. Kirkbride P, Fyles A, Rawlings GA, Manchul L, Levin W, Murphy KJ, et al. Carcinoma of the vagina: experience at the Princess Margaret Hospital (1974-1989). *Gynecol Oncol* 1995;56:435-443.
21. Frank SJ, Jhingran A, Levenback C, Eifel PJ. Definitive radiation therapy for squamous cell carcinoma of the vagina. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62:138-147.
22. Robboy SJ, Szyfelbein WM, Goellner J, Kaufman RH, Taft PD, Richard RM, et al. Dysplasia and cytologic findings in 4589 young women enrolled in diethylstilbestrol adenosis (DESAD) project. *Am J Obstet Gynecol* 1981;140:579-586.
23. Herbst AL, Scully RE. Adenocarcinoma of the vagina in adolescence. *Cancer* 1970;25:745-751.
24. Reid GC, Schmidt RW, Roberts JA, Hopkins MP, Barrett RJ, Morley GW. Primary melanoma of the vagina: a clinico-pathologic analysis. *Obstet Gynecol* 1989;74:1909-199.
25. Chung AF, Casey MJ, Flannery JT, Woodruff JM, Lewis JL Jr. Malignant melanoma of the vagina: report of 19 cases. *Obstet Gynecol* 1980;55:720-727.
26. Buchanan DJ, Schlaerth J, Kurosaki T. Primary vaginal melanoma: thirteen year disease-free survival after wide local excision and recent literature review. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178:912-917.
27. Harwood AR, Cumming BJ. Radiotherapy for mucosal melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1982;8:1121-1127.

28. Friedman M, Peretz BA, Nissenbaum M, Paldi E. Modern treatment of vaginal embryonal rhabdomyosarcoma. *Obstet Gynecol Surv* 1986;41:614-618.
29. Chavimi F, Herr H, Exelby PR. Treatment of genitourinary rhabdomyosarcoma in children. *J Clin Oncol* 1984;132:313-319.
30. Robboy SJ, Bentley RC, Krigman H, Silverberg SG, Norris HJ, Zaino RJ. Synoptic reports in gynecologic pathology. *Int J Gynecol Pathol*. 1994 Apr;13(2):161-74.
31. Robboy, SJ.; Mutter, GL.; Shako-Levy, R.; Bean, SM.; Prat, J.; Bentley, RC.; Russell, P. Cutup-gross description and processing of specimens. In: Robboy, SJ.; Mutter, GL.; Prat, J.; Bentley, RC.; Russell, P.; Anderson, MC., editors. *Robboy's pathology of the female reproductive tract*. 2. Vol. Chapter 35. Churchill Livingstone; 2009. p. 989-991.
32. Pathology and Genetics Tumours of the Breast and Female Genital Organs. WHO Classification of Tumours, Edited by Tavassoli, FA, Devilee P. F.IARC Press, 2003.

### 3. Dzemes kakla vēzis

#### 3.1 Stadijas noteikšana

Stadiju klasifikācija primāram dzemes kakla vēzim ir aprakstīta 3.tabulā. Pirmreizēji noteiktā stadija un recidīvs ir jāatzīmē dzemes kakla vēža stadijas atzīmēšanas diagrammā (3.attēls). Diagrammas otrā pusē ir attēlota 3.tabula.

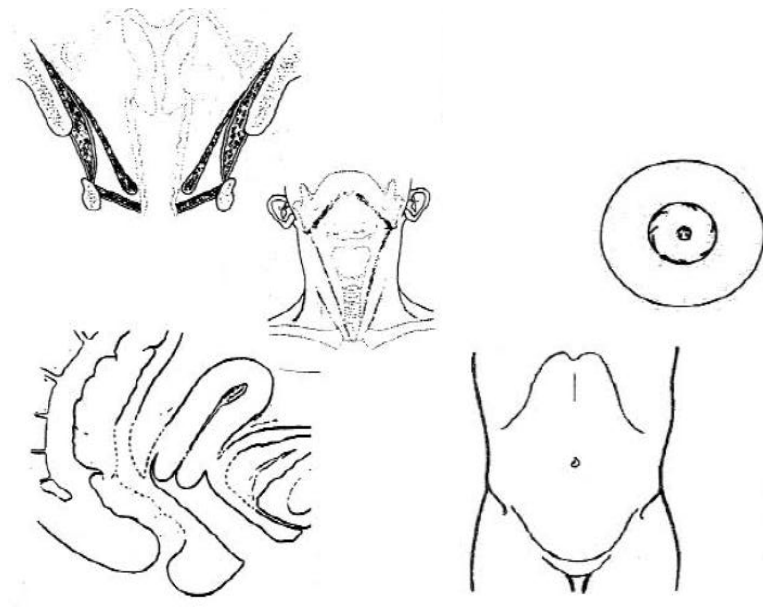
3.tabula. Dzemes kakla vēža stadiju klasifikācija (46)

Stadija	Audzēja izplatība	pTNM
I	Audzējs norobežots dzemes kaklā	T1
IA	Audzēju var diagnosticēt tikai mikroskopiski ar dziļāko invāziju stromā $\leq 5\text{mm}$ un plašumā $\leq 7\text{ mm}$	T1a
IA1	Audzēja invāzija stromā $\leq 3\text{mm}$ un plašumā $\leq 7\text{ mm}$	T1a1
IA2	Audzēja invāzija stromā $> 3\text{mm}$ , bet ne $> 5\text{mm}$ un plašumā $\leq 7\text{ mm(a.)}$	T1a2
IB	Klīniski redzams audzējs vai pre-klīniski audzēji lielāki par IA stadiju	T1b
IB1	Klīniski redzams audzējs $\leq 4.0\text{ cm}$ lielākajā diametrā	T1b1
IB2	Klīniski redzams audzējs $\geq 4.0\text{ cm}$ lielākajā diametrā	T1b2
II	Audzējs izplatās ārpus dzemes, bet nepāriet uz iegurņa sienu vai maksts apakšējo trešdaļu	T2
IIA	Audzējs neinfiltē parametriju, bet ar pāriet uz maksti	T2a
IIA1	Audzējs pāriet uz maksts velvi līdz maksts apakšējai trešdaļai, audzēja izmērs $\leq 4.0\text{ cm}$ lielākajā diametrā	T2a1
IIA2	Audzējs pāriet uz maksts velvi līdz maksts apakšējai trešdaļai, audzēja izmērs $\geq 4.0\text{ cm}$ lielākajā diametrā	T2a2
IIB	Audzējs infiltē parametriju	T2b
III	Audzējs pāriet uz iegurņa sienu un/vai skar maksts apakšējo trešdaļu vai izraisa hidronefrozi vai nefunkcionējošu nieri	T3
IIIA	Audzējs pāriet uz maksts apakšējo trešdaļu, bet nepāriet uz iegurņa sienu	T3a
IIIB	Audzējs izplatās uz iegurņa sienu un/vai izraisa hidronefrozi vai nefunkcionējošu nieri	T3b
IV	Audzējs izplatās uz blakusesošajiem orgāniem vai ir attālas metastāzes	T4

a. Piezīme: Invāzijas dziļums nedrīkst pārsniegt 5 mm no epitēlija bazālās membrānas (gan plakanā, gan dziedzerepitēlija vēža gadījumā). Invāzijas dziļums ir definēts kā attālums no tuvumā esošās, virsmai vistuvākās papillas epitēlija – stromas savienojuma vietas līdz dziļākajai invāzijas vietai. Limfovaskulārās telpas iesaiste neietekmē stadijas noteikšanu.

b. Tūska pati par sevi neļauj audzēju pieskaitīt IVA stadijai.

3.attēls Dzemdes kakla vēža stadijas atzīmēšanas diagramma.

<p><b>Dzemes kakla vēža stadijas atzīmēšanas diagramma</b></p> <p>datums _____</p>	<p>Vārds, uzvārds _____</p> <p>p.k. _____</p>
<div style="text-align: center;">  </div> <p>I stadijas klīniski noteiktā audzēja izmēri _____ x _____ cm</p> <p>Intravenozā pielogrāfija _____ Cistoskopija _____ Krūškurvja rtg _____</p> <p>Lokalizācija _____</p> <p>Histoloģija _____</p> <p><input type="checkbox"/> jauns gadījums    <input type="checkbox"/> recidīvs</p>	

3.1.1 Anatomija

3.1.1.1 Primārā lokalizācija

Dzemes kakla vēzis var lokalizēties gan makstī, gan dzemes kakla kanālā.

3.1.1.2 Reģionālie limfmezgli

Dzemes kaklam limfa drenējas caur preuretrālajiem, posturetrālajiem un uterosakrālajiem limfvadiem uz sekojošiem reģionālajiem limfmezgliem:

parametrija, obturatorajiem, ārējiem iliakālajiem, presakrālajiem un kopējiem iliakālajiem limfmezgļiem. Para-aortālie limfmezgļi tiek uzskaitīti par sekundārajiem limfmezgļiem un ir pieskaitāmi pie distālās metastazēšanās vietām.

### *3.1.1.3 Metastazēšanās vietas*

Visbiežākās distālās metastazēšanās vietas ir para-aortālie un mediastinālie limfmezgļi, plaušas un skeleta kauli.

### *3.1.2 Stadijas noteikšanas principi*

#### *3.1.2.1 Klīniskā stadijas noteikšana*

Dzemes kakla vēža diagnostikā par pamatu izmanto klīnisko stadijas noteikšanu. Visos gadījumos ir nepieciešama rūpīga klīniska izvērtēšana, vēlams, lai to veic pieredzējis speciālists, pie kam labākai pacientes izmeklēšanai rekomendē izmeklējumu veikt narkozē.

Klīniskā stadija ārstēšanas laikā netiek mainīta. Ja ir šaubas par to, kura stadija konkrētajā gadījumā būtu piemērojama, ir jāizvēlas agrīnākā. Pie klīniskajiem izmeklējumiem pieskaita: apskati, palpāciju, kolposkopiju, endocervikālo kiretāžu, histeroskopiju, cistoskopiju, kolonoskopiju, intravenozo urogrāfiju, plaušu un skeleta rentgenogrāfiju.

Ja ir aizdomas par urīnpūšļa vai taisnās zarnas iesaisti, tad diagnozes apstiprināšanai ir nepieciešams veikt biopsiju.

Dzemes kakla konizācija vai amputācija tiek pieskaitīta pie klīniskajiem izmeklējumiem.

Izvēles izmeklējumu atrades (laparoskopija, ultraskaņa, datortomogrāfija, magnētiskā rezonanse, pozitronu emisijas tomogrāfija) ir vērtīgi izmeklējumi terapijas plānošanai bet, ņemot vērā, ka šie izmeklējumi nav plaši pieejami un šo izmeklējumu rezultāti ir dažādi interpretējami, tie nav izmantojami klīniskās stadijas noteikšanai. Ultrasonogrāfiski, datortomogrāfiski vai magnētiskajā rezonansē konstatētu aizdomīgo limfmezglu punkcijai ar adatu ir papildus diagnostiska nozīme, kas var palīdzēt ārstēšanas plānošanā.

#### *3.1.2.2 Pēc-operācijas patoloģiskās stadijas noteikšana*

Gadījumos, kad dzemes kakla vēzis tiek ārstēts ķirurģiski, patologs var precīzi noteikt audzēja izplatību. Šo atradi nedrīkst izmantot klīniskās stadijas mainīšanai, taču tā ir izmantojama patoloģiskās stadijas noteikšanai. Šim nolūkam ir piemērojama TNM klasifikācija.

Gadījumos, kad histerektomija tiek veikta bez aizdomām par dzemes kakla vēzi, nejauša vēža atrade pēcoperācijas materiālā nevar tikt klīniski novērtēta un šos gadījumus nedrīkst iekļaut statistiskajos datos, tos ir vēlams apkopot atsevišķi.

Audzēja stadija tiek noteikta, uzstādot primāro diagnozi un tā nevar tikt mainīta pat audzēja recidīva gadījumā.

Precīza un vienota klīniskās stadijas noteikšana ir nepieciešama tamdēļ, lai varētu kvalitatīvi izvērtēt dažādas ārstēšanas metodes savā starpā, kā arī starp klīnikām.

### 3.1.3 Piezīmes stadijas noteikšanai

IA1 un IA2 ir mikroskopiski noteiktas stadijas no ekscidētā preparāta, vēlams konizācijas laikā, kurai ir jāietver viss audzējs. Audzēja invāzija dziļumā nedrīkst pārsniegt > 5 mm no epitēlija bazālās membrānas. Horizontālā virzienā audzējs nedrīkst pārsniegt 7 mm. Limfo-vaskulārās telpas iesaiste neietekmē stadiju, bet ir jāatzīmē un jāņem vērā, izvēloties ārstēšanu. Lielāki audzēji ir pieskaitāmi IB stadijai. Klīniski izmeklējot nav iespējams noteikt, vai dzemdes kakla vēzis izplatās uz dzemdes ķermeni, tāpēc, nosakot klīnisko dzemdes kakla vēža stadiju, izplatība uz dzemdes ķermeni netiek ņemta vērā.

Dzemdes kakls, kas ir fiksēts pie iegurņa sienas ar tievu, infiltrētu, bet ne mezglainu parametriju, ir klasificējams kā IIB stadija. Klīniskās izmeklēšanas laikā nav iespējams noteikt, vai gludie un infiltrētie parametrija audi ir kanceromatozi vai infiltrēti nespecifiska iekaisuma procesa dēļ.

III stadija ir izmantojama tikai gadījumos, ja izmeklēšanas laikā parametrijos tiek konstatētas mezglainas struktūras, vai audzējam tieši pārejot uz iegurņa sienu.

Ja izmeklēšanas laikā tiek konstatēta hidronefroze vai nefunkcionējoša niere audzējam nospiežot urīnvadu, tas tiek pieskaitīts pie III stadijas arī gadījumos, ja citādi tas būtu pieskaitāms pie I vai II stadijas.

Audu tūska pati par sevi neļauj gadījumu pieskaitīt pie IV stadijas. Sabiezēta un grumbuļaina virsma urīnpūšļa rajonā ir jāinterpretē kā iespējama audzēja pāreja uz urīnpūšļa zemgļotādu, ja tā paliek fiksēta ar audzēju rektovaginālās izmeklēšanas laikā.

Ļaundabīgu šūnu atrade citoloģiskajā urīnpūšļa skalojumā norāda uz nepieciešamību veikt papildus izmeklēšanu histoloģiskai diagnozes verificācijai, kas ļauj audzēju pieskaitīt IVA stadijai.

### 3.1.4 Histoloģija

Gadījums ir klasificējams kā dzemdes kakla vēzis, ja tā primārā lokalizācija ir dzemdes kaklā. Ja tiek pielietota ķirurģiska ārstēšana, ir iespējams noteikt patoloģisko stadiju. Šajā gadījumā pēc klīniskās diagnozes ir jāatzīmē patoloģiskā TNM klasifikācija. Visiem audzējiem ir jābūt mikroskopiski verificētiem.

#### 3.1.4.1 Histoloģiskie audzēju veidi:

- Cervikāla intraepitēliāla neoplāzija III
- Plakanšūnu karcinoma in situ
- Plakanšūnu karcinoma
  - Keratinizējošā
  - Nekeratinizējošā
  - Kārpainā
- Adenokarcinoma in situ
- Adenokarcinoma in situ, endocervikālais tips
- Endometrioida adenokarcinoma
- Gaiššūnu adenokarcinoma
- Adenoskvamoza karcinoma
- Dziedzercistiska karcinoma
- Sīkšūnu karcinoma
- Nediferencēta karcinoma

#### 3.1.4.2 Histoloģiskā diferenciacija (Grade)

- Gx – diferenciaciju nevar noteikt;
- G1 – augstu diferencēta;
- G2 – vidēji diferencēta;
- G3 – vāji vai nediferencēta.

### 3.2 Ievads

Vairāk kā 80% jauno gadījumu tiek diagnosticēti sievietēm, kuras dzīvo ekonomiski nelabvēlīgos apstākļos.

Dzemes kakla vēzis aug lokāli un izplatās uz paracervikālajiem un iegurņa audiem, reģionālajiem limfmezgliem un tikai vēlāk veido metastāzes uz attālām struktūrām. Visbiežāk histoloģi dzemes kaklā ir sastopams plakanšūnu un dziedzerepitēlija vēzis.

### 3.4. Dzemes kakla vēža ārstēšana

#### 3.4.1 Mikroinvazīvs vēzis

IA1 un IA2 stadiju var noteikt tikai vadoties no konizācijas laikā iegūtiem datiem, ja ir negatīvas griezuma līnijas, kā arī trahelektomijas vai histerektomijas laikā iegūtā materiāla. Ja pēc dzemes kakla konizācijas griezuma līnijā konstatē CIN III vai invazīvu dzemes kakla vēzi, ir jāatkārto dzemes kakla konizācija vai jāuzsāk ārstēšana kā pie stadijas IB1 (1). Lai izslēgtu maksts patoloģiju (VAIN), pirms konkrētas ārstēšanas uzsākšanas ir nepieciešams veikt kolposkopiju.

##### 3.4.1.1 Stadija IA1

Rekomendējamā ārstēšana ir totāla abdomināla vai vagināla histerektomija (2). Ja vienlaicīgi tiek konstatēta maksts intraepiteliāla neoplāzija, operācijas laikā ir jāekscidē arī attiecīga maksts apmale.

Ja paciente vēlas saglabāt reproduktīvo funkciju, ir pieļaujama dzemes kakla konizācija ar tai sekojošu novērošanu, veicot onkocitoloģisko izmeklēšanu pēc 4 un 10 mēnešiem. Turpmāk onkocitoloģisko izmeklēšanu var atkārtot reizi gadā, ja iepriekšējās abas onkocitoloģijas ir bijušas normālas.

#### Pierādījumu līmenis B

##### 3.4.1.2 Stadija IA2

Šīm pacientēm ir paaugstināts risks limfmezglu metastastāzēm, tāpēc ārstēšanas protokolā ir jāiekļauj limfadenektomija (3,4). Ieteicamā ārstēšana ir modificēta radikāla histerektomija (2.tips) un iegurņa limfadenektomija. Ja nav limfovaskulārās telpas iesaistes, var lemt jautājumu par vienkāršu histerektomiju ar iegurņa limfadenektomiju.

#### Pierādījumu līmenis C

Ja paciente vēlas saglabāt reproduktīvo funkciju, ir pieļaujamas sekojošas iespējas (5):

- plaša dzemes kakla konizācija ar ekstraperitoneālu vai laparoskopisku iegurņa limfadenektomiju, vai

- radikāla trahelektomija ar ekstraperitoneālu vai laparoskopisku iegurņa limfadenektomiju.

#### 3.4.1.3 *Novērošana:*

Novērošanu veic, izmantojot onkocitoloģisko izmeklēšanu reizi gadā 5 gadus pēc diviem negatīviem onkocitoloģiskajiem izmeklējumiem pēc 4 un 10 mēnešiem. Pēc 5 gadiem onkocitoloģiskie izmeklējumi ir veicami reizi 3 gados atbilstoši Latvijas dzemdes kakla vēža skrīninga programmai.

#### 3.4.2 *Invazīva karcinoma*

##### 3.4.2.1 *Sākotnējā novērtēšana*

Pacientēm ar redzamiem vizuāliem dzemdes kakla bojājumiem diagnoze ir apstiprināma, veicot biopsiju no dzemdes kakla. Sākotnējā novērtēšana ietver klīnisko izmeklēšanu (ja nepieciešams narkozē) un kolposkopiju, lai izslēgtu VAIN. Urīnpūsli un taisno zarnu ir jāizmeklē, izmantojot cistoskopiju un sigmoidoskopiju gadījumos, ja ir aizdomas par audzēja ieaugšanu šajos orgānos. Tāpat ir jāizmeklē arī visi citi būtiski klīniskie simptomi.

Datortomogrāfija (DT) vai magnētiskā rezonanse (MR) ir indicēta visām pacientēm ar dzemdes kakla vēzi IB2 vai lielākā stadijā. Pacientēm ar dzemdes kakla vēzi IB1 vai mazākā stadijā tikai gadījumos, ja ir aizdomas par metastāzēm iegurņa vai paraaortālajos limfmezglos.

##### 3.4.2.2 *Stadija IB1, IIA1*

Agrīnās stadijās (IB1 - IIA1) dzemdes kakla vēzim ir laba prognoze un tas var tikt ārstēts, izmantojot ķirurģisku ārstēšanu vai staru terapiju (6,7).

#### **Pierādījumu līmenis A**

Ārstēšanas metodes izvēle būs atkarīga no pieejamiem resursiem, iesaistītā onkologa, pacientes vecuma un vispārējā veselības stāvokļa. Ir vēlams, lai jautājums par ārstēšanas taktiku tiktu pieņemts multidisciplināru diskusiju veidā un paciente ir jāinformē par iespējamiem ārstēšanas variantiem, ieskaitot to toksicitāti un sagaidāmos rezultātus.

Komplikācijas biežāk ir sastopamas gadījumos, kad ķirurģiska ārstēšana tiek kombinēta ar staru terapiju.

Lai samazinātu iespējamo komplikāciju risku, ārstēšana ir jāplāno tā, lai izvairītos no nepieciešamības pielietot abas ārstēšanas metodes.

#### **Pierādījumu līmenis A**

##### 3.4.2.2.1 *Ķirurģija*

Standarta ārstēšana IB1/IIA1 stadijas gadījumā ir modificēta radikāla histerektomija vai radikāla abdomināla histerektomija (2. un 3. tips pēc Piver-Rutledge klasifikācijas), kas ietver iegurņa limfadenektomiju.



Jaunākām pacientēm var tikt saglabātas olnīcas un var veikt to transpozīciju ārpus iegurņa gadījumos, ja ir aizdomas par to, ka pacientei pēcoperācijas etapā būs nepieciešama staru terapija.

Atsevišķos gadījumos radikālu histerektomiju var veikt transvagināli, to kombinējot ar laparoskopisku iegurņa limfadenektomiju (8,9).

### **Pierādījumu līmenis C**

#### *3.4.2.2.2. Staru terapija*

Standarta ārstēšana IB1/IIA1 stadijas gadījumā ir ārējā iegurņa apstarošana, kombinējot to ar dobuma staru terapiju.

#### *3.4.2.2.3 Adjuvantā terapija*

Recidīva risks pēc radikālas operācijas ir lielāks pacientēm ar pozitīviem limfmezgliem, kā arī gadījumos, kad audzējs konstatēts parametrijos vai ķirurģiskajā griezuma līnijā. Šajos gadījumos labāki rezultāti ir novērojami, ja pacientei pēc operācijas vienlaicīgi ar staru terapiju tiek nozīmēta ķīmijterapija (5-FU ar cisplatīnu vai tikai cisplatīnu), salīdzinot ar pacientēm, kuras pēc operācijas saņem tikai staru terapiju (10).

### **Pierādījumu līmenis A**

Tāpat recidīva risks ir palielināts gadījumos, ja netiek konstatēta limfmezglu iesaistīšanās, bet ir primāri liels audzējs vai audzēja invāzija limfovaskulārajā telpā, vai audzēja invāzija dzemdes kakla stromas ārējās trešdaļā.

Adjuvanta visa iegurņa apstarošana samazina lokāla recidīva iespēju, kā arī pagarina no slimības brīvo intervālu salīdzinājumā ar pacientēm, kuras nesaņem adjuvanto staru terapiju. Staru terapijas efekts īpaši labi ir novērojams pacientēm ar adenokarcinomām vai adenoskvamozas morfoloģijas audzējiem (11).

### **Pierādījumu līmenis A**

#### *3.4.2.3 Stadija IB2 – IIA2*

Primārās ārstēšanas iespējas:

- 1) Primāra staru-ķīmijterapija (14);
- 2) Primāra radikāla histerektomija un abpusēja iegurņa limfadenektomija, kurai parasti seko adjuvanta staru terapija;
- 3) Neoadjuvanta ķīmijterapija (trīs ķīmijterapijas kursi balstīti uz platīna preparātiem) ar secīgu radikālu histerektomiju un iegurņa limfadenektomiju ± adjuvantu staru terapiju vai ķīmij-staru terapiju (15).

#### *3.4.2.3.1 Vienlaicīga ķīmijas un staru terapija*

Visbiežāk lietotā ārstēšana ir distances staru terapija kopā ar dobuma staru terapiju, pievienojot platīna preparātu saturošu ķīmijterapiju reizi nedēļā. Cisplatīna deva ir 40

mg/m<sup>2</sup> nedēļā. Pacientēm ar pozitīviem kopējiem iliakālajiem un para-aortālajiem limfmezgliem ir nozīmējams plašāks staru terapijas lauks (16,17).

### **Pierādījumu līmenis A**

#### *3.4.2.3.2 Primārā staru terapija un iespējama adjuvanta staru terapija*

Primāras radikālas histerektomijas priekšrocība ir iespēja korekti noteikt ķirurģisko audzēja stadiju, vienlaicīgi evakuējot primāro audzēju un izvairīties no dobuma staru terapijas (18). Tāpat primāras ķirurģiskas ārstēšanas laikā ir iespējams rezecēt palielinātos limfmezglus, kuri var neizzust, ja kā primāro ārstēšanu izmanto staru terapiju (19). Ņemot vērā, ka šie audzēji ir lieli pēc definīcijas, visbiežāk būs nepieciešama adjuvanta staru terapija. Pacientēm ar limfovaskulāru audzēja invāziju un audzēja invāziju dzemdes kakla stromas ārējā trešdaļā ir paaugstināts lokāla recidīva risks (20).

Augsta recidīva riska pacientes ar negatīviem limfmezgliem var tikt ārstētas, veicot visu iegurņa vai samazināta staru lauka iegurņa apstarošanu (11-13).

Pacientes ar pozitīviem kopējiem iliakālajiem un paraaortālajiem limfmezgliem var tikt ārstētas, izmantojot paplašinātu apstarošanas lauku ar vai bez ķīmijterapijas (16,17).

### **Pierādījumu līmenis C**

#### *3.4.2.3.3 Neoadjuvanta ķīmijterapija ar sekojošu radikālu histerektomiju un iegurņa limfadenektomiju*

Dati no randomizētiem pētījumiem ļauj secināt, ka neoadjuvanta uz platīna preparātiem balstīta ķīmijterapija pirms paredzamās ķirurģiskās ārstēšanas ir saistīta ar labākiem ārstēšanas rezultātiem, salīdzinot ar primāru staru terapiju (15,21). Pagaidām nav datu, kas ļautu salīdzināt vienlaicīgu ķīmij-staru terapiju ar neoadjuvantu ķīmijterapiju, kurai seko ķirurģiska ārstēšana.

### **Pierādījumu līmenis B**

#### *3.4.2.4 Ielaists dzemdes kakla vēzis*

##### *3.4.2.4.1 Definīcija*

Ietver IIB, III un IV stadijas.

##### *3.4.2.4.2 Primārā ārstēšana*

Standartā primārā ārstēšana ir kombinēta ārējā un dobuma staru terapija ar vienlaicīgu ķīmijterapiju (14,22).

### **Pierādījumu līmenis A**

Iegurņa ekzenterācija kā primārā ārstēšana ir pieļaujama IVA stadijas gadījumā, kas neskar iegurņa sānu sienu, īpaši gadījumos, ja ir veziko–vagināla vai rekto–vagināla fistula.

### **Pierādījumu līmenis C**

### 3.4.2.5 IVB stadija vai recidīvs

#### 3.4.2.5.1 Ievads

Slimības recidīvs var būt gan iegurnī, gan distāli, vai abās vietās vienlaicīgi. Jo lielāks ir primārā audzēja izmērs, jo lielāka ir to pacienšu proporcija, kurām kā vienīgā recidīva vai slimības persistēšanas vieta būs mazais iegurnis. Lielākajā daļā gadījumu slimības recidivēšana notiek pirmo divu gadu laikā pēc diagnozes noteikšanas brīža. Šajos gadījumos prognoze ir slikta un vidējā dzīvildze ir septiņi mēneši (24).

Dzemes kakla recidīva gadījumā var būt sekojoši simptomi – sāpes, kāju pietūkums, anoreksija, asiņošana no maksts, kaheksija un psiholoģiskas problēmas.

Šādos gadījumos ir vēlama multidisciplināru profesionāļu iesaiste, kas ietver onkoloģijas ginekologu, radiologu terapeitu, onkologu ķīmijterapiju, paliatīvās aprūpes speciālistu, speciāli apmācītas medicīnas māsas, psihologu un, iespējams, ķirurgu, ja ir nepieciešams lemt par stomas izveidošanu. Atsāpīnāšana un vispusīga palīdzība ir pats svarīgākais pacientei un viņas ģimenei.

#### 3.4.2.5.2 Recidīva ārstēšana

Par ārstēšanas iespējām ir jālemj atkarībā no pacientes vispārējā veselības stāvokļa, recidīva vietas un/vai metastāzēm, metastātiskās saslimšanas plašuma un iepriekšējās ārstēšanas.

##### 3.4.2.5.2.1 Lokāls recidīvs pēc primāras radikālas operācijas

Lokāli recidivējošs dzemes kakla vēzis pēc ķirurģiskās ārstēšanas	Pierādījumu līmenis
Pacientēm pēc radikālas ķirurģiskas ārstēšanas ar lokāli recidivējošu dzemes kakla vēzi ir indicēta staru terapija	C
Vienlaicīga ķīmijterapija ar 5-Fluorouracilu un/vai Cisplatīnu kopā ar staru terapiju	B
Iegurņa ekzenterācija var būt kā alternatīva (īpaši gadījumos, ja ir fistula) kombinētas staru - ķīmijterapijas vietā selekcionētām pacientēm, ja nav audzēja pārejas uz iegurņa sienu	C

##### 3.4.2.5.2.2 Ārstēšanas iespējas lokāla recidīva gadījumā pēc primāras ķirurģiskas ārstēšanas

Recidīvs iegurnī pēc primāras ķirurģiskas ārstēšanas var tikt ārstēts, veicot radikālu apstarošanu vai iegurņa ekzenterāciju. Radikāla staru terapija ( $\pm$  vienlaicīgi ar ķīmijterapiju) var izārstēt būtisku pacienšu daļu ar izolētu iegurņa recidīvu pēc primāras ķirurģiskas ārstēšanas (25).

Gadījumos, kad audzējs ir ar metastāzēm vai recidivējošs iegurnī pēc neveiksmīgas primārās terapijas un vairs nav ārstējams, ir nozīmējama paliatīva ķīmijterapija vai simptomātiska terapija. Cisplatīns ir visaktīvākais ķīmijterapijas preparāts dzemes kakla vēža terapijai. (26,27).

##### 3.4.2.5.2.3 Lokāls recidīvs pēc radikālas apstarošanas

Lokāls recidīvs pēc primāras staru terapijas	Pierādījumu līmenis
Selekcionētām pacientēm ar nelielu audzēju (< 2 cm) norobežotu dzemes kaklā var veikt radikālu histerektomiju	C

Pacientēm ar centrālu recidīvu, bez metastāzēm citur organismā ir pielietojama iegurņa ekzenterācija	<b>C</b>
--	----------

Radikālu histerektomiju var veikt pacientēm ar nelielu recidīvu (<2 cm diametrā), kas ir norobežots dzemdes kaklā. Komplikāciju biežums ir augsts, bet atsevišķas pacientes var tikt izārstētas bez nepieciešamības veidot stomu (28, 29).

Pacientes ar centrāliem recidīviem, kas ir saistīti ar urīnpūsli un/vai taisno zarnu bez pazīmēm par intraperitoneālu audzēja izplatību vai audzēja izplatību ārpus iegurņa un kurām audzējs nepāriet uz iegurņa sienu, ir potenciāli piemērotas iegurņa ekzenterācijai.

Simptomu triāde, kas sastāv no vienas puses kājas tūskas, sāpēm pa *n.isciadicus* gaitu un urīnvada obstrukciju, gandrīz vienmēr norāda uz nerezecējamu audzēju no iegurņa sānu sienas un pacientēm šādos gadījumos ir nozīmējama paliatīva aprūpe.

Prognoze ir labāka gadījumos, ja no slimības brīvais intervāls ir garāks par 6 mēnešiem, ja recidīva izmērs nepārsniedz 3 cm un nav fiksācijas pie iegurņa sānu sienas (30-33).

5-gadu dzīvildze pacientēm, kuras ir atlasītas iegurņa ekzenterācijai, svārstās starp 30-60%, mirstība no operācijas nedrīkst pārsniegt 10%.

*3.4.2.5.2.4 Sistēmiskās ķīmijterapijas nozīme IVB stadijas vai recidīvējoša dzemdes kakla vēža gadījumā.*

Sistēmiska ķīmijterapija metastātiska dzemdes kakla vēža gadījumā	Pierādījumu līmenis
Cisplatīns ir visaktīvākais ķīmijterapijas preparāts dzemdes kakla vēža ārstēšanai	<b>B</b>
Atbildes reakcija (31%) izmantojot 100 mg/m <sup>2</sup> Cisplatīna ir augstāka salīdzinot ar 50 mg/m <sup>2</sup> (21%), bet nav saistīta ar garāku no slimības brīvo intervālu, kā arī kopējo dzīvildzi (27)	<b>B</b>
Atbildes reakcija uz ķīmijterapiju ir augstāka pacientēm ar labāku vispārējo veselības stāvokli un audzēja izplatību ārpus mazā iegurņa un sliktāka vietās, kur iepriekš ir pielietota staru terapija	<b>C</b>
Ķīmijterapijas ietekme uz paliatīvo aprūpi un dzīvildzi nav skaidra	<b>C</b>

### 3.4.2.6 Attālas metastāzes

Lokāla staru terapija ir piemērojama vietām, kuras rada simptomātiku, piemēram, uz sāpes izraisošām metastāzēm skeleta kaulos (33), palielinātiem para-aortālajiem vai supraklavikulārajiem limfmezgliem, kā arī intrakraniālu metastāžu gadījumā (34). Ņemot vērā, ka pacientēm ar metastātisku dzemdes kakla vēzi ir paredzama īsa dzīvildze, paliatīvā staru terapija ir nozīmējama lielākās frakcijās un ar īsākiem intervāliem, salīdzinot ar konvencionālo ārstniecisko staru terapijas režīmu (35).

## 3.5 Īpašas situācijas

### 3.5.1 Negaidīts dzemdes kakla vēzis

Šīs ir situācijas, kad invazīvs dzemdes kakla vēzis tiek diagnosticēts pēc totālas histerektomijas citas labdabīgas saslimšanas dēļ. Pirms uzsākt ārstēšanu, slimības

izplatības novērtēšanai būtu jāveic iegurņa un vēdera dobuma izmeklēšana, izmantojot CT vai MR, kā arī krūškurvja rentgenizmeklēšana. Ārstēšanas metode ir jāizvēlas atkarībā no histoloģiskās atrades un radioloģiskajiem izmeklējumiem.

Pārliecinoties, ka radioloģisko izmeklējumu laikā nav konstatēta audzēja diseminācija:

1. IA1 stadijas gadījumā nav nepieciešama papildus ārstēšana.
2. IA2 un lielākas stadijas gadījumā ir sekojošas ārstēšanas iespējas:
  - Ja ir pozitīvas griezuma līnijas vai dziļa invāzija dzemdes kakla stromā un limfovaskulāra invāzija, ir nozīmējama iegurņa apstarošana ar vai bez vienlaicīgas ķīmijterapijas (37);
  - pacientēm bez minētajiem augsta riska faktoriem alternatīva ir radikāla parametrektomija ar maksts augšējās trešdaļas ekscīziju un iegurņa limfadenektomiju (38).

## **Pierādījumu līmenis C**

### *3.5.2 Dzemdes kakla vēzis grūtniecības laikā.*

Kopumā dzemdes kakla vēža ārstēšana grūtniecības gadījumā ir pakļauta vispārīgiem dzemdes kakla vēža ārstēšanas principiem. Grūtniecības gadījumā ir jābūt uzmanīgiem, veicot dzemdes kakla konizāciju, jo pastāv augstāks asiņošanas risks, spontāna aborta un priekšlaicīgu dzemdību risks. Ārstēšanas taktika ir jāizlemj, diskusijā iesaistot arī dzemdību speciālistu un neonatologu. Ārstēšanas plāni var tikt apstiprināti tikai pēc kopīgām pārrunām ar pacientu un viņas vīru un viņu vēlmēm ir jārespektē.

Grūtniecēm ar aizdomām par mikroinvazīvu dzemdes kakla vēzi nogaidošai ārstēšanas taktikai nav izšķirošas lomas turpmākajai prognozei attiecībā uz mātes veselību, bet šāda taktika var būtiski uzlabot augļa dzīvotspēju.

Paciente ar IA1 slimības stadiju, kura ir apstiprināta dzemdes kakla konizācijas laikā un ir ar tīru rezekcijas līniju, var tikt novērota līdz grūtniecības beigām un ir pieļaujama vaginālas dzemdības. Uz doto brīdi nav datu par to, ka vaginālas dzemdības ietekmē slimības iznākumu pacientei ar mikroinvazīvu vēzi. Pacientei ar audzēju IA2 vai lielākā stadijā ārstēšana ir individualizējama un ir atkarīga no slimības stadijas un grūtniecības laika. Slimības izplatības novērtēšanai ir indicēta MR.

Ja diagnoze tiek noteikta līdz 20. grūtniecības nedēļai, slimība ir ārstējama bez nogaidīšanas. Šādām pacientēm radikālu histerektomiju un iegurņa limfadenektomiju var veikt, auglim paliekot dzemdē. Pacientēm, kurām kā pamata ārstēšanas metode ir staruķīmijterapija, ārstēšanas laikā parasti ir sagaidāms spontānais aborts.

Tām sievietēm, kurām saslimšana tiek diagnosticēta pēc 28.grūtniecības nedēļas, rekomendē atlikt ārstēšanu līdz augļa nobriešanai. Ja saslimšana tiek konstatēta laikā starp 20. un 28.grūtniecības nedēļu, nogaidošā ārstēšanas taktika ir pieļaujama IA2 un IB1 stadiju gadījumā bez būtiskas ietekmes uz slimības prognozi (39, 40). Vēlīnāku stadiju gadījumā ir pierādīts, ka ārstēšanas atlikšana pasliktina slimības prognozi.

Papildinot iepriekš minēto, līdz šim nav tieši definēts, kas nosaka to, vai ir pieļaujama nogaidošā taktika.

Ikdienā nogaidošanas taktikas izvēli būtu jānosaka, pamatojoties uz slimības klīnisko stadiju un audzēja morfoloģiju, grūtniecības laiku diagnozes noteikšanas brīdī un vecāku vēlmēm attiecībā uz gaidāmo bērnu.

Ja tiek plānota nogaidoša ārstēšanas taktika pacientei ar lokāli lielu audzēju, ir jālemj jautājums par neoadjuvantas ķīmijterapijas nozīmēšanu audzēja progresijas aizkavēšanai (41). Nozīmējot neoadjuvantu ķīmijterapiju, būtiska ir pacientes klīniskā novērošana. Grūtniecība ir jāatrisina ne vēlāk kā pēc 34.grūtniecības nedēļas. Ja vien audzējs nav ekscidēts konizācijas laikā, rekomendējamais grūtniecības atrisināšanas veids ir plāna ķeizargrieziena operācija, lai arī atsevišķi pētījumi liecina, ka vaginālas dzemdības nepasliktina slimības prognozi (42).

### **3.6 Patoloģiskais ziņojums (43-45)**

Atbildē ir jābūt norādītam:

3.6.1 Saņemtais paraugs, veiktā manipulācija ar vai bez limfadenektomijas

3.6.2 Audzēja lokalizācija (jānorāda kvadrants)

3.6.3 Nosūtītā parauga izmērs divos virzienos, biezums

3.6.4 Makroskopiskā audzēja izplatība

3.6.5 Konfigurācija (ekzofīts / izčūlojis / difūzs / cirkulārs / cilindrveidīgs) / histoloģiskais tips un diferenciacija HSIL – CIN / glandulāra displāzija / mikroinvāzīvs / plakanšūnu / adenokarcinoma (mucinoza, endometroīda, gaiššūnu, serozs, mezonefroīds) / adenoskvamozs / dziedzercistisks / dziedzerepitēlija un bazālo šūnu / neiroendokrīns / nediferencēts

3.6.6 Agrīnajās stadijās - mikroskopiskais invāzijas garums un dziļums (milimetros no augstākās epitēlija saskarsmes vietas) audzēja biezums, ja audzēja tuvumā nav normāla epitēlija

3.6.7 Lieliem audzējiem – invāzijas dziļums milimetros, veselā dzemdes kakla biezums audzēja vietā milimetros un novērtēt invāzijas dziļumu %

3.6.8 Audzēja un stromas saskares zona – labi norobežotas vai infiltratīvas

3.6.9 Arteriāla-venozā-limfātiska infiltrācija ( izmantojot HE / Elastica Masson / imūnhistoķīmiju) vai nevar tikt novērtēta

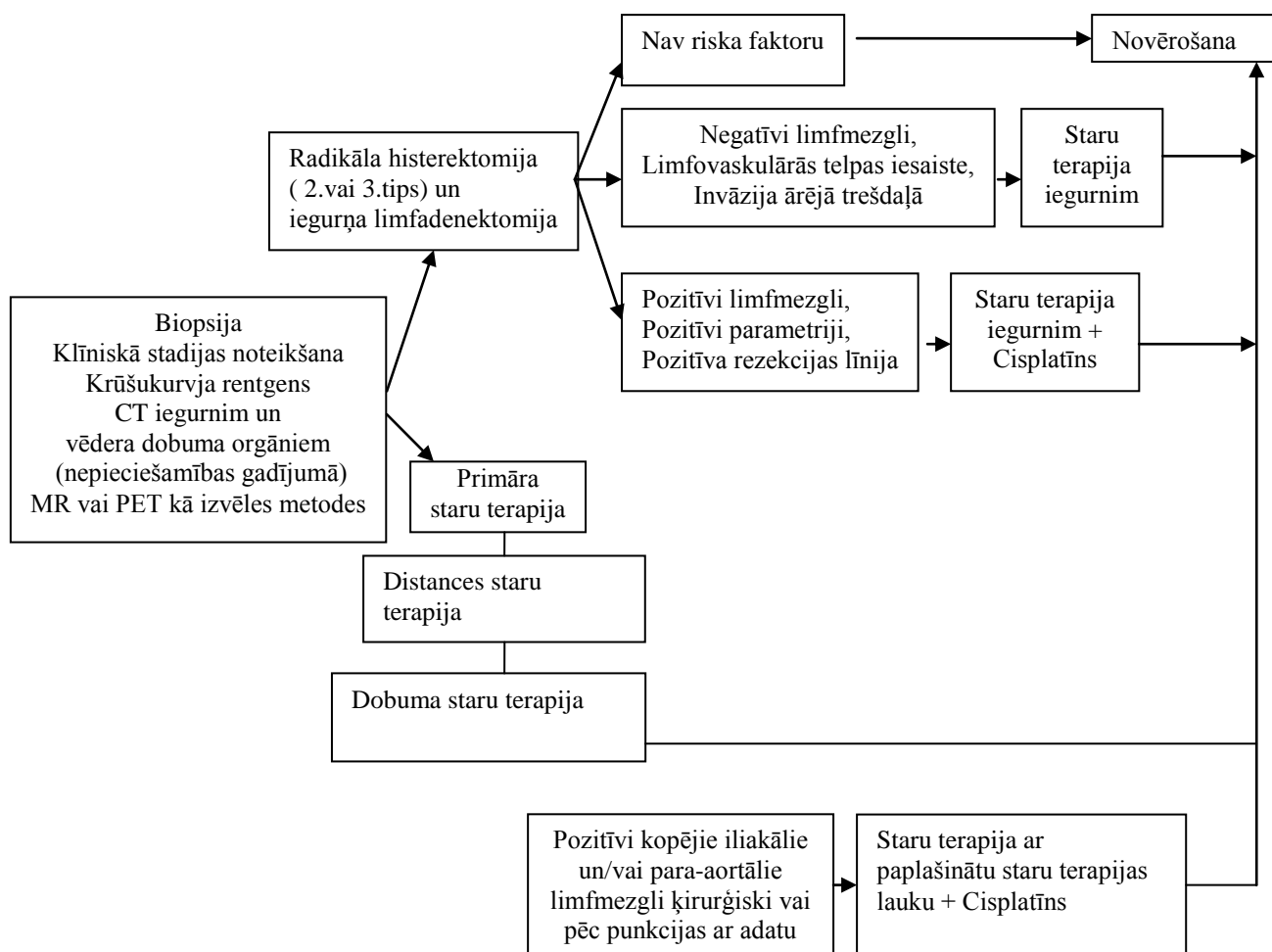
3.6.10 Informācija par piegulošajiem labdabīgajiem plakanā epitēlija audiem: CIN, mazākās no audzēja brīvās malas izmērs / aprakstīt, ja ir audzējs vai atzīmēt, ja nav iespējams novērtēt /

3.6.11 Patoloģiskā (pT,N,M) un FIGO stadija

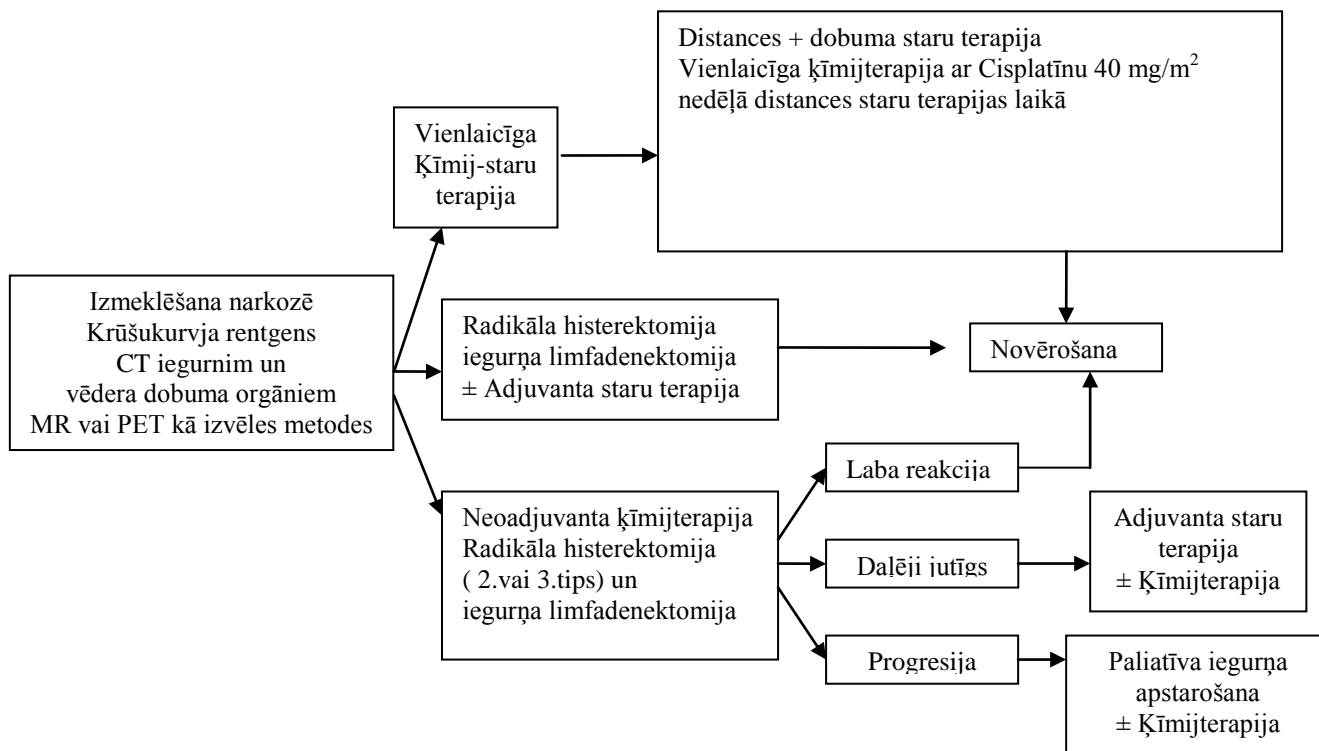
3.6.12 Jāatspoguļo no katras vietas izmeklēto un metastātisko limfmezglu skaits katram reģionam. (Tāpat ir jāatzīmē, vai ir veikta cilpas vai konusveida ekscīzija)

Paši būtiskākie faktori – invāzijas dziļums 3 mm un 5 mm, horizontālā izplatība 7 mm, audzēja izmērs 4 cm, iegurnā sienas vai parametriju iesaiste, maksts apakšējās trešdaļas iesaiste, urīnpūšļa vai taisnās zarnas iesaiste.

5.shēma Izmeklēšanas un ārstēšanas algoritms dzemdes kakla vēža IB1 stadijas gadījumā



6.shēma. **Izmeklēšanas un ārstēšanas algoritms dzemdes kakla vēža IB2 un IIA stadijas gadījumā**



Neoadjuvantās ķīmijterapijas loma pēc radikālas 2.un 3.tipa histerektomijas ar iegurņa limfadenektomiju (+ adjuvantu vienlaicīgu ķīmij-staru terapiju) joprojām nav skaidra.

**Literatūras atsauces:**

1. Roman LD, Felix JC, Muderspach LI, Agahjanian A, Qian D, Morrow CP. Risk of residual invasive disease in women with microinvasive squamous cancer in a conization specimen. *Obstet Gynecol* 1997;90:759-764.
2. Ostor AG. Studies on 200 cases of early squamous cell carcinoma of the cervix. *Int J Gynecol Pathol* 1993;12:193-207.
3. Webb JC, Key CR, Qualls CR, Smith HO. Population-based study of microinvasive adenocarcinoma of the uterine cervix. *Obstet Gynecol* 2001;97:701-706.
4. Elliott P, Coppleson M, Russell P, Liouros P, Carter J, Macleod C et al. Early invasive (FIGO Stage IA) carcinoma of the cervix: a clinicopathologic study of 476 cases. *Int J Gynecol Cancer* 2000;10:42-52.
5. Shepherd JH, Spencer C, Herod J, Ind TEJ. Radical vaginal trachelectomy as a fertility sparing procedure in women with early stage cervical cancer – cumulative pregnancy rate in a series of 123 women. *BJOG* 2006;113:719-724.
6. Landoni F, Maneo A, Colombo A, et al: Randomized study of radical surgery versus radiotherapy for stage IB-IIA cervical cancer. *Lancet* 1997;350:535-40.



7. Eifel PJ, Morris M, Wharton JT, Oswald MJ: The influence of tumor size and morphology on the outcome of patients with FIGO stage IB squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;29(1):9-16.
8. Dargent D. A new future for Schauta's operation through a presurgical retroperitoneal pelviscopy. *Eur J Gynaecol Oncol* 1987;8:292-296.
9. Steed H, Rosen B, Murphy J. et al. A comparison of laparoscopic-assisted radical vaginal hysterectomy and radical abdominal hysterectomy in the treatment of cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2004;93:588-593.
10. Peters III WA, Liu PY, Barrett II RJ et al: Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. *J Clin Oncol* 2000;18(8):1606-13.
11. Rotman M, Sedlis A, Piedmonte MR, Bundy B, Lentz SS, Muderspach LI, Zaino RJ: A phase III randomized trial of pelvic post-operative irradiation in Stage IB cervical carcinoma with poor prognostic features: Follow-up of a Gynecologic Oncology Group Study. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2006;65:169-176.
12. Kridelka FK. Berg DO, Neuman M, Edwards LS, Robertson G, Grant PT, Hacker NF. Adjuvant small field pelvic radiation for patients with high-risk Stage IB node negative cervical cancer after radical hysterectomy and pelvic lymph node dissection: a pilot study. *Cancer* 1999;86:2059-65.
13. Ohara K, Tsunoda M, Nishida M, Sugahara S, Hashimoto T, Shioyama Y et al. Use of small pelvic field instead of whole pelvic field in post operative radiotherapy for nodenegative, high-risk stages I and II cervical squamous cell carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2003;13:170-176.
14. Rose PG, Bundy BN, Watkins ET, Thigpen T, Deppe G, Maiman MA et al: Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *N Eng J Med* 1999;340:1144-53.
15. Sardi J, Sananes C, Giaroli A et al: Results of a prospective randomized trial with neoadjuvant chemotherapy in stage IB, bulky, squamous carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 1993;49:156-65.
16. Varia MA, Bundy BN, Deppe G et al: Cervical carcinoma metastatic to paraaortic nodes: extended field radiation therapy with concomitant 5-fluorouracil and cisplatin chemotherapy: A Gynecologic Oncology Group Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42(5):1015-23.
17. Grigsby PW, Lu JD, Mutch DG, Kim RY, Eifel PJ: Twice-daily fractionation of external irradiation with brachytherapy and chemotherapy in carcinoma of the cervix with positive para-aortic lymph nodes: phase II study of the Radiation Therapy Oncology Group 92-10. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;41(4):817-22.
18. Boronow RC. The bulky 6-cm barrel-shaped lesion of the cervix: primary surgery and postoperative chemotherapy. *Gynecol Oncol* 2000;78:313-317.

19. Hacker NF, Wain GV, Nicklin JL. Resection of bulky positive lymph nodes in patients with cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 1995;5:250-256.
20. Delgado G, Bundy B, Zaino, Sevin B-U, Creasman WT, Major F. Prospective surgicalpathological study of disease-free interval in patients with Stage IB squamous cell carcinoma of the cervix: A Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 1990;38:352-357.
21. Benedetti-Panici P, Greggi S, Colombo A et al. Neoadjuvant chemotherapy and radical surgery versus exclusive radiotherapy in locally advanced squamous carcinoma of the cervix: results from the Italian multicentre study. *J Clin Oncol* 2002;20:179-188.
22. Whitney CW, Sause W, Bundy BN et al: Randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin vs. hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in stage IIB-IVA carcinoma of the cervix with negative paraaortic lymph nodes: A Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1999;17:1339-48.
23. Morris M, Eifel PJ, Lu J, Grigsby PW, Levenback C, Stevens RE et al. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared to pelvic and para aortic radiation for high-risk cervical cancer. *N Engl J Med* 1999;340:1137-43.
24. van Nagell JR, Rayburn W, Donaldson ES et al: Therapeutic implications of patterns of recurrence in cancer of the uterine cervix. *Cancer* 1979;44:2354-61.
25. Thomas GM, Dembo AJ, Black B et al: Concurrent radiation and chemotherapy for carcinoma of the cervix recurrent after radical surgery. *Gynecol Oncol* 1987;27:254-60.
26. Thigpen T, Shingleton H, Homesley H, Lagasse L, Blessing J: Cisplatinum in treatment of advanced or recurrent squamous cell carcinoma of the cervix: A phase II study of the Gynecologic Oncology Group. *Cancer* 1981;48:899-903.
27. Bonomi P, Blessing JA, Stehman FB, DiSaia PJ, Walton L, Major FJ: Randomized trial of three cisplatin dose schedules in squamous-cell carcinoma of the cervix: A Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1985;3(8):1079-85.
28. Rutledge S, Carey MS, Pritchard H, Allen HH, Kocha W, Kirk ME. Conservative surgery for recurrent or persistent carcinoma of the cervix following irradiation: is exenteration always necessary? *Gynecol Oncol* 1994;52:353-5929.
29. Maneo A, Landoni F, Cormio G, Colombo N, Mangioni C. Radical hysterectomy for recurrent or persistent cervical cancer following radiation therapy. *Int J Gynecol Cancer* 1999;9:295-301.
30. Shingleton H, Seng-Jaw S, Gelder M et al: Clinical and histopathologic factors predicting reurrence and survival after pelvic exenteration for cancer of the cervix. *Obstet Gynecol* 1989;73:1027-34.
31. Rutledge F, Smith JP, Wharton JT, O'Quinn AG. Pelvic exenteration: analysis of 296 patients. *Am J Obstet Gynecol* 1977;129:881-92.
32. Morley GW, Hopkins MP, Lindenauer SM, Roberts JA. Pelvic exenteration, University of Michigan; 100 patients at 5 years. *Obstet Gynecol* 1989;74:934-943.

33. Estape R, Angioli R: Surgical management of advanced and recurrent cervical cancer. *Sem Surg Oncol* 1999;16:236-41.
34. McQuay HJ, Carroll D, Moore RA: Radiotherapy for painful bony metastases. *Clin Oncol* 1997;9:150-54.
35. Borgelt B, Gelber R, Larson M, Hendrickson F, Griffith T, Roth R: Ultra rapid high dose schedules for palliation of brain metastases. Final results of the first two studies by the Radiation Therapy Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1981;7:1633- 38.
36. Larson D, Copeland LJ, Stringer CA, Gershenson DM, Malone Jr. JM, Edwards CL. Recurrent cervical carcinoma after radical hysterectomy. *Gynecol Oncol* 1988;30:381- 87.
37. Hopkins MOP, Peters WA III, Andersen W, Morley GW. Invasive Cervical Cancer treated initially by standard hysterectomy. *Gynecol. Oncol* 1990;36:7-12.
38. Kinney WK, Egorshin EV, Ballard DJ, Podratz KC. Long term survival and sequelae after surgical management of invasive cervical carcinoma diagnosed at the time of simple hysterectomy. *Gynecol Oncol* 1992;44:22-27.
39. Duggan B, Muderspach LI, Roman LD, Curtin JP, d'Ablaing G, Morrow CP. Cervical cancer in pregnancy: reporting on planned delay in therapy. *Obstet Gynecol* 1993;82:598-602.
40. Nevin J, Soeters R, Dehaeck K, Bloch B, van Wyk L. Advanced cervical carcinoma associated with pregnancy. *Int J Gynecol Cancer* 1993;3:57-63.
41. Tewari K, Cappuccini F, Gambino A, Kohler MF, Pecorelli S, Di Saia PJ. Neoadjuvant chemotherapy in the treatment of locally advanced cervical carcinoma in pregnancy. *Cancer* 1998;82:1529-1534.
42. Hacker NF, Berek JS, Lagasse LD, Charles EH, Savage EW, Moore JG. Carcinoma of the cervix associated with pregnancy. *Obstet Gynecol* 1982;59:735-746.
43. Robboy SJ, Bentley RC, Krigman H, Silverberg SG, Norris HJ, Zaino RJ. Synoptic reports in gynecologic pathology. *Int J Gynecol Pathol.* 1994 Apr;13(2):161-74.
44. Robboy, SJ.; Mutter, GL.; Shako-Levy, R.; Bean, SM.; Prat, J.; Bentley, RC.; Russell, P. Cutup-gross description and processing of specimens. In: Robboy, SJ.; Mutter, GL.; Prat, J.; Bentley, RC.; Russell, P.; Anderson, MC., editors. *Robboy's pathology of the female reproductive tract. 2. Vol. Chapter 35.* Churchill Livingstone; 2009. p. 989-991.
45. Pathology and Genetics Tumours of the Breast and Female Genital Organs. WHO Classification of Tumours, Edited by Tavassol li, FA, Devilee P. F.IARC Press, 2003.
46. Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int J Gynecol Obs,* 2009; 105(2):103-4.

## 4. Endometrija vēzis

### 4.1 Stadijas noteikšana

Stadiju klasifikācija primāram endometrija vēzim ir aprakstīta 4.tabulā. Pirmreizēji noteiktā stadija un recidīvs ir jāatzīmē endometrija vēža stadijas atzīmēšanas diagrammā (4.attēls). Diagrammas otrā pusē ir attēlota 4.tabula.

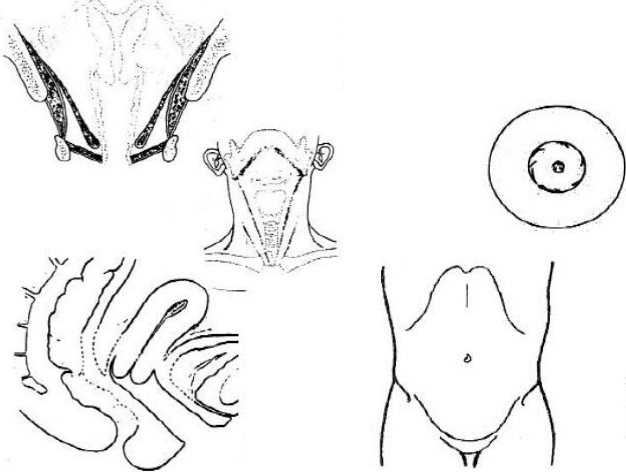
4.tabula. Endometrija vēža stadiju klasifikācija (40)

Stadija	Audzēja izplatība
I <sup>1</sup>	Audzējs norobežots dzemdes ķermenī
IA	Audzējs ieaug miometrijā <50%
IB	Audzējs ieaug miometrijā >50%
II	Audzējs ieaug dzemdes kakla stromā, bet neiziet ārpus dzemdes kakla robežām
III <sup>2</sup>	Lokāla un/vai reģionāla audzēja izplatība
IIIA	Audzējs ieaug dzemdes serozajos apvalkos un/vai piedēkļos
IIIB	Audzējs ieaug makstī un/vai parametrijos
IIIC	Metastāzes iegurņa un/vai para-aortālajos limfmezglos
IIIC1	Pozitīvi iegurņa limfmezgli
IIIC2	Pozitīvi paraaortālie ar vai bez pozitīviem iegurņa limfmezgliem
IV	Audzējs ieaug urīnpūslī un/vai taisnās zarnas gļotādā un/vai attālas metastāzes
IVA	Audzējs ieaug urīnpūslī un/vai taisnās zarnas gļotādā
IVB	Attālas metastāzes, ieskaitot intraabdominālas un/vai metastāzes cirksņa limfmezglos

<sup>1</sup> Endocervikālo dziedzeru iesaiste ir pieskaitāma pie I stadijas

<sup>2</sup> Pozitīva citoloģiskā analīze ir jāatzīmē, taču tā nemaina stadiju

#### 4.Attēls. Endometrija vēža stadijas atzīmēšanas diagramma

<b>Endometrija vēža stadijas atzīmēšanas diagramma datums</b> _____	Vārds, uzvārds _____ p.k. _____
	
Klīniski noteiktā audzēja izmēri _____ x _____ cm	
Intravenozā pielogrāfija ____ Cistoskopija ____ Krūškurvja rtg ____	
Stadija _____	
Histoloģija _____	
<input type="checkbox"/> jauns gadījums <input type="checkbox"/> recidīvs	

#### 4.1.1 Anatomija

4.1.1.1 *Primārā lokalizācija.* Dzemes ķermeni veido divas augšējās dzemes trešdaļas virs dzemes kakla iekšējās mutes. Olvadi ar dzemes ķermeni savienojas augšējos laterālajos stūros. Dzemes daļa, kura atrodas virs iedomātās līnijas, kas savieno olvadu atveres dzemes ķermenī, sauc par fundus jeb dzemes dibenu.

4.1.1.2 *Limfmezgli.* Limfātiskā atcece no dzemes ķermeņa galvenokārt notiek pa limfvadiem, kas atrodas *lig.infundibulopelvicum* sastāvā, parametrijos, kā arī presakrālajos audos. Limfa no šiem limfvadiem ieplūst ārējos un iekšējos ileakālajos, kopējos ileakālajos, presakrālajos, un paraaortālajos limfmezglos.

4.1.1.3 *Metastazēšanās vietas.* Maksts un plaušas ir visbiežākās metastazēšanās vietas.

#### 4.1.2 Stadiju klasificēšana

FIGO Ginekoloģiskās onkoloģijas komiteja saskaņā ar konsensus 1988.gadā rekomendē veikt endometrija vēža ķirurģisku stadijas noteikšanu, pēc kuras veicama histoloģiska audzēja morfoloģijas un diferenciacijas pakāpes precizēšana.

#### 4.1.3 Nosakot stadiju:

##### 4.1.3.1 Diferenciācijas pakāpe.

Endometrija vēzis tiek grupēts atbilstoši adenokarcinomas diferenciācijas pakāpei sekojoši:

- G1: < 5% no audzēja šūnu ir vērojams neskvamozs, solīds augšanas veids.
- G2: 6-50% no audzēja šūnu ir vērojams neskvamozs, solīds augšanas veids.
- G3: > 50% no audzēja šūnu ir vērojams neskvamozs, solīds augšanas veids.

##### 4.1.3.4 Audzēja diferenciācijas izvērtēšana

Pamanāma kodolu atipija, neatbilstoša arhitektonikas izmaiņu pakāpei, paaugstina audzēja diferenciāciju par vienu pakāpi (piem., G1 uz G2).

Serozām un gaiššūnu adenokarcinomām diferenciāciju morfoloģijas dēļ ir pieņemts automātiski pieskaitīt pie zemas diferenciācijas audzējiem.

Adenokarcinomām ar plakanšūnu diferenciāciju pakāpes tiek noteiktas atbilstoši dziedzerepitēlija kodola komponentam.

##### 4.1.3.5 Stadiju noteikšanas nosacījumi

Endometrija vēža stadija tiek noteikta tikai ķirurģiski, tāpēc citas iepriekš lietotas procedūras stadijas noteikšanai vairs nav piemērojamas (piem. frakcionēta dzemdes abrazija, kura iepriekš tika izmantota pirmās un otrās stadijas diferenciāldiagnostikā).

Pacientēm, kuras saņem primāru staru terapiju, ir piemērojama iepriekšējā FIGO klasifikācija (1971).

Ziņojot par audzēja morfoloģiju, būtu vēlams uzrādīt arī audzēja invāzijas plašumu miometrijā, ne tikai invāzijas dziļumu.

Ja operācijas laikā tiek konstatēti aizdomīgi vai palielināti limfmezgli, tie ir rezecējami visām pacientēm. Pacientēm ar augstu recidīva risku (zemu diferencēts audzējs, dziļa invāzija miometrijā, pāreja uz dzemdes kaklu, seroza vai gaiššūnu morfoloģija) ir jāveic pilna iegurņa limfadenektomija, tāpat arī ir jārezecē visi palielinātie para-aortālie limfmezgli.

#### 4.1.4 Histoloģiskie audzēju veidi atbilstoši Pasaules veselības organizācijas un Starptautiskās Patologu asociācijas klasifikatoram

1. Endometrioīda karcinoma:
  - Adenokarcinoma
  - Adenoakantoma (adenokarcinoma ar plakanšūnu metaplāziju)
  - Adenoskvmoza karcinoma (jaukta adenokarcinoma un plakanšūnu karcinoma)
2. Mucinoza adenokarcinoma
3. Papillāri-seroza adenokarcinoma
4. Gaiššūnu adenokarcinoma
5. Nediferencēta adenokarcinoma

## 6. Jaukta karcinoma

### 4.1.4.1 Histoloģiskā diferenciacija (Grade)

- Gx – diferenciaciju nevar noteikt;
- G1 – augstu diferencēta;
- G2 – vidēji diferencēta;
- G3 – vāji vai nediferencēta.

## 4.2 Ievads

Attīstītajās valstīs, kur mirstība no dzemdes kakla vēža, pateicoties dzemdes kakla vēža skrīninga programmām, ir samazinājusies aptuveni par 50%, endometrija vēži kopā ar olnīcu vēžiem ir biežāk sastopamie ļaundabīgie ginekoloģiskie audzēji. Endometrija vēža incidence pieaug no 2 uz 100,000 sievietēm gadā vecuma grupā līdz 40 gadiem, līdz 40-50 uz 100,000 sievietēm gadā sievietes sestajā, septītajā un astotajā desmitgadē (1). Mirstība no endometrija vēža Amerikas Savienotajās Valstīs ir dubultojusies laika posmā no 1988. līdz 1998. gadam, iespējams, dēļ pagarinātas dzīvildzes un aptaukošanās (2).

Endometrija vēža etioloģija nav skaidra, lai gan endometrioīda karcinoma, visticamāk, vairumā gadījumu progresē izejot priekšvēža stāvokli - intraendometriālu neoplāziju (3). Citas histoloģijas audzēji, kā serozi-papillāras un gaiššūnu adenokarcinomas, iespējams, rodas no ģenētiskām mutācijām. Piemēram, serozi-papillāram endometrija vēzim bieži ir novērota p53 gēna mutācija.

Endometrija vēzim nav efektīva skrīninga, lai gan augsta riska pacientēs kā, piemēram, sievietes ar Lynch II sindromu, var tikt novērotas, veicot histeroskopijas un biopsijas vai transvaginālu ultrasonogrāfiju sievietēm menopauzē.

Ginekoloģiskā ultrasonogrāfija ir efektīvs pirmās kārtas izmeklējums ar augstu negatīvās paredzes vērtību, ja endometrija biezums ir mazāks par 5 mm. Pētījumā ar 1168 sievietēm ultrasonogrāfiskā izmeklējuma negatīvā paredzes vērtība bija 96%, kas korelēja ar endometrija abrazijas laikā iegūto biopsijas materiālu (4).

Gadījumos, kad ir nepieciešama endometrija biopsija, procedūra ir veicama ambulatoros apstākļos, izmantojot vienreiz lietojamus, speciāli šim nolūkam paredzētus instrumentus. Atsevišķos gadījumos var palīdzēt histeroskopija. Anestēzija nav nepieciešama gadījumos, ja manipulācijai tiek izmantots elastīgais histeroskops.

Ja dzemdes kakla stenozes dēļ nav iespējams veikt manipulāciju, procedūra ir veicama vispārējā anestēzijā.

Pacientēm, kurām ir grūtības veikt iegurņa izmeklēšanu, lai izslēgtu dzemdes piedēkļu patoloģiju, ir vēlams veikt transabdominālu vai transvaginālu ultrasonogrāfiju.

Saņemot apstiprinājumu par endometrija vēzi, ir jāizvērtē lokālā audzēja un metastāžu izplatības, kā arī operācijas risks.

Patoloģijas ziņojumā obligāti ir jābūt norādītam audzēja tipam un diferenciacijai. Kā rutīnas izmeklējumi ir jāveic krūškurvja rentgens, pilna bioķīmiskā analīze un klīniskā asinsaina.

Seruma Ca125 noteikšanai var būt nozīme ielaistu endometrija vēžu gadījumā slimības monitorēšanai pēcoperācijas etapā. Īpaša uzmanība metastāžu izmeklēšanai ir jāpievērš

pacientēm ar izmainītiem aknu rādītājiem (ASAT, ALAT), kā arī klīniski konstatējot audzēja pāreju uz parametrijiem vai maksti. Atsevišķās situācijās, kad ir aizdomas par audzēja izplatību uz urīnpūsli vai taisno zarnu, ir veicama cistoskopija vai proktoskopija.

### **4.3 Augsta audzēja riska prognostiskie faktori**

Sekojoši faktori nosaka sliktu audzēja prognozi:

- zema audzēja diferenciācija
- dziļa miometrija invāzija (IB stadija)
- limfovaskulāra invāzija
- pozitīva intraperitoneāla citoloģija
- serozi-papillāra vai gaiššūnu morfoloģija
- dzemdes kakla stromas iesaiste (II stadija)

Visprecīzāk miometrija invāzija un audzēja izplatība ir nosakāma, izmantojot magnētisko rezonansi. Datortomogrāfija un magnētiskā rezonanse ir vienlīdz kvalitatīvas, lai izvērtētu limfmezglus, bet neviena no minētajām izmeklēšanas metodēm nevar aizvietot ķirurģisku limfmezglu stāvokļa izvērtēšanu (5-10).

Neķirurģiska stadijas noteikšana pacientēm ar audzēja izplatību ārpus dzemdes ķermeņa ir neprecīza, īpaši tas attiecas uz limfmezglu iesaisti, intraperitoneāliem implantiem un metastāzēm dzemdes piedēkļos.

Ir zināms, ka endometrija abrazijas laikā iegūtais materiāls pilnībā neatspoguļo saslimšanu. Līdz pat 20% gadījumu audzējiem ir zemāka diferenciācija un pat cita audzēja morfoloģija, kas tiek apstiprināta pēcoperācijas preparātā.

### **4.4 Ķirurģiska endometrija vēža stadijas noteikšana**

1988.gadā FIGO sistēma tika izmainīta no klīniskās uz ķirurģisku endometrija vēža stadijas noteikšanu.

Vispāratzīta ir sekojoša stadijas noteikšanas taktika – vēdera dobumu atver, veicot vertikālu griezienu pa viduslīniju. Pēc vēdera dobuma atvēršanas tiek paņemti skalojumi no mazā iegurņa un vēdera dobuma vidusdaļas, pēc kā tiek veikta rūpīga vēdera dobuma revīzija.

Lielā taukplēve, aknas, Duglusa dobums un dzemdes piedēkļu virsma ir rūpīgi jāapskata un jāizpalpē, pēc tam jāiztausta iegurņa un para-aortālie limfmezgli.

Standarta operācija šajā gadījumā ir ekstrapasciāla totāla histerektomija ar abpusēju dzemdes piedēkļu rezekciju. Dzemdes piedēkļu rezekcija tiek rekomendēta arī gadījumos, ja makroskopiski tie nav izmainīti, jo tajos var būt mikrometastāzes.

Maksts apmales rezekcija nav nepieciešama, kā arī nav novēroti labāki rezultāti parametrektomijas gadījumā.

Ja tiek konstatēta audzēja infiltrācija dzemdes kakla stromā, vai pirms operācijas ir aizdomas par tās infiltrāciju, ir vēlams veikt radikālu histerektomiju. Neskatoties uz to, ka



iegurņa un para-aortālo limfmezglu stāvoklis ir iekļauts stadiju klasifikācijā, limfadenektomijas terapeitiskais nozīmīgums ir pretrunīgs.

Atsevišķu limfmezglu paraugu paņemšanai kā rutīnas procedūrai ir apšaubāma nozīme. Pilna apjoma limfadenektomija ir veicama gadījumos ar augsta audzēja recidīva riska pazīmēm. Daudzas endometrija vēža pacientes ir adipozas, gados vecas un ar blakus saslimšanām; šādos gadījumos ir jāizvērtē, vai ķirurģiska iejaukšanās attaisno operācijas risku. Dziļi invazīvs audzējs vai radioloģiski konstatēti aizdomīgi izmainīti limfmezgli ir indikācija retroperitoneālai limfmezglu izvērtēšanai, rezecējot jebkuru no palielinātajiem vai aizdomīgajiem limfmezgliem. Ja šie limfmezgli ir pozitīvi *cito* histoloģijā (*frozen section*), tālāka limfadenektomija var tikt pārtraukta. Indikācijas para-aortālo limfmezglu biopsijai ietver aizdomīgu para-aortālo vai kopējo iliakālo limfmezglu, palielinātu dzemdes piedēkļu, palielinātu iegurņa limfmezglu, kā arī zemu diferencēta audzēja konstatēšana ar invāziju visā miometrija plašumā.

Pacientes ar gaiššūnu, serozi-papillāru vai karcinosarkomas histoloģisko tipu arī ir kandidātes para-aortālai limfmezglu biopsijai.

#### **4.5 Kam ir jāveic operācija?**

Zema riska audzēju gadījumā limfmezglu metastāzes tiek novērotas mazāk kā 5% gadījumu (augsti diferencēti, invāzija miometrijā <50%). Šajos gadījumos nav nepieciešams veikt plašu ķirurģisku stadijas noteikšanu. Šīs pacientes var droši operēt ikviens ginekologs, dzemdību speciālists, bet pacientes ar lielāku ārpusdzemdes audzēja izplatības risku, kurām ir nepieciešams veikt limfadenektomiju, ir jānosūta ārstēšanai pie onkoloģijas ginekologa.

Pacienšu selekciju veic pirmsoperācijas periodā, rūpīgi izvērtējot patoloģisko ziņojumu un radioloģisko slēdzienu.

#### **4.6 Vai limfadenektomijai ir terapeitiska nozīme?**

Lai arī limfadenektomija ir nepieciešama precīzai stadijas noteikšanai, tās terapeitiskais ieguvums ir pretrunīgs. Vienā gadījumu-kontroles pētījumā ir ziņots, ka limfadenektomijai ir terapeitiska nozīme (11), savukārt kādā citā pētījumā ziņots par labu prognozi pacientēm arī pozitīvu limfmezglu gadījumā (12).

ASTEK pētījumā, kura laikā sievietes tika randomizētas ar endometrija vēzi 1.stadijā vienai grupai veicot, bet otrai neveicot iegurņa limfadenektomiju, netika pierādīts iegurņa limfadenektomijas terapeitiskais efekts (13).

Laparoskopiski asistētu vaginālu histerektomiju pacientēm ar augsti diferencētu endometrija adenokarcinomu ir pieļaujams veikt pieredzējušiem onkoloģijas ginekologiem, jo, konstatējot saslimšanu ārpus dzemdes ķermeņa, var būt nepieciešamība operāciju turpināt konvencionālā veidā. Veicot laparoskopiski asistētu vaginālu histerektomiju, procedūra var tikt papildināta ar laparoskopisku limfadenektomiju, ja ir nepieciešams veikt ķirurģisku stadijas noteikšanu.

#### 4.7 Adjuvanta staru terapija

Vēsturiski ir pārņemti divi pamatārstēšanas principi attiecībā uz staru terapijas pielietošanu iniciālajā endometrija vēža ārstēšanā. Agrāk endometrija vēža ārstēšana tika uzsākta ar primāru staru terapiju, kurai sekoja ķirurģiska ārstēšana. Nesenākā pagātnē, atrade laparotomijas laikā tika izmantota kā izšķirošais faktors, lai lemtu par adjuvantas staru terapijas nepieciešamību. Eiropā plaši ir izplatīta prakse, kad par adjuvantas staru terapijas nepieciešamību lemj, balstoties uz audzēja diferenciāciju un audzēja invāzijas dziļumu miometrijā. Ziemeļamerikā un Austrālijā lēmums ir vairāk balstīts uz to, vai ķirurģiski ir izdevies izslēgt ārpusdzemdes audzēja izplatību. Šāda staru terapijas izmantošanas racionalizēšana ļauj samazināt saslimstību un ļauj uzlabot dzīvildzes rādītājus.

Vairākos pētījumos ir ziņots par labiem rezultātiem pacientēm ar pirmās stadijas endometrija vēzi, kurām netika veikta ārējā staru terapija gadījumos ar negatīviem limfmezgliem (14-16).

Zema recidīva riska audzēju gadījumā adjuvanta staru terapija nav nepieciešama. Dānijā veiktā pētījumā, iesaistot pacientes ar zema recidīva riska endometrija vēzi, 5-gadu dzīvildze tika novērota 96% gadījumu (17).

Norvēģi pētījumā jau pirms 20 gadiem ziņoja, ka kopējā dzīvildze netika uzlabota, izmantojot adjuvantu staru terapiju, lai arī tika samazināts lokālu recidīvu biežums (18).

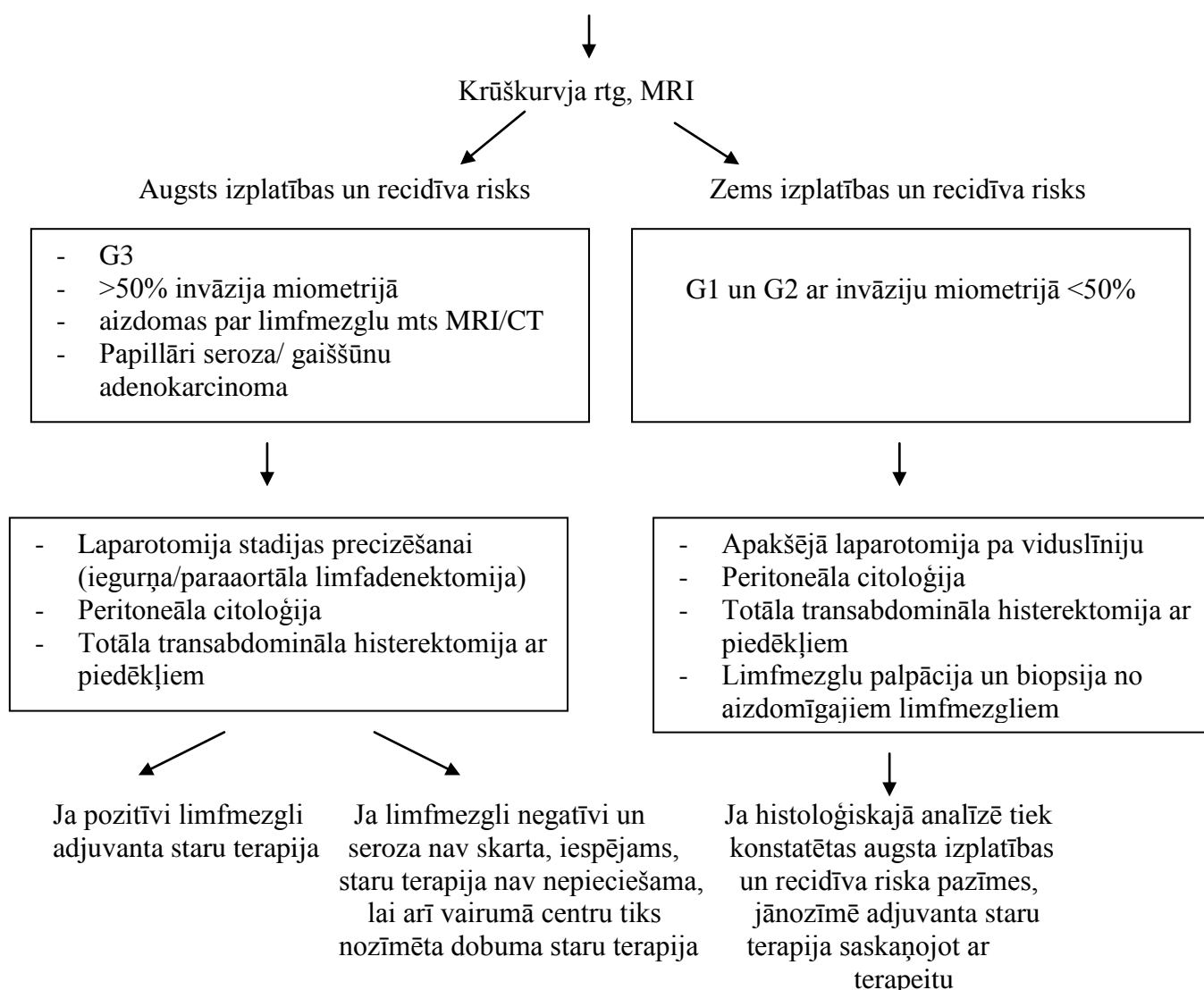
PORTEC pētījumā tika iekļautas 715 sievietes ar endometrija vēzi (augstu diferencēts ar invāziju miometrijā >50%; visas pacientes ar vidēji un zemu diferencētiem audzējiem ar invāziju miometrijā <50%), kuras pēc ķirurģiskas ārstēšanas tika randomizētas (bez limfadenektomijas) adjuvantai staru terapijai vai novērošanai (19). Šajā pētījumā tika konstatēts samazināts recidīvu biežums makstī un iegurnī pacientēm, kas saņēma adjuvantu staru terapiju, taču netika novērots kopējās dzīvildzes pagarinājums. Ar endometrija vēžiem saistītie nāves gadījumi bija 9% staru terapijas grupā un 6% novērošanas grupā. Dzīvildze pēc recidīva bija būtiski labāka pacientēm kontroles grupā. Desmit gadu reģionālo recidīvu biežums bija 5% pēc staru terapijas un 14% kontroles grupā ( $p < 0.0001$ ), un 10-gadu dzīvildzes bija atbilstoši 66% un 73% ( $P = 0.09$ ). Līdzīgā pētījumā nāves gadījumu biežums pacientēm, kuras saņēma adjuvantu staru terapiju, bija 11% un 9% sievietēm, kuras tika iekļautas kontroles grupā (20).

Publicētie pētījumi rekomendē neizmantot adjuvantu staru terapiju zema endometrija vēža recidīva riska gadījumā. Šajā grupā ir iekļaujamas visas pacientes ar augsti diferencētu audzēju, kur audzējs caurāgot miometriju neskar dzemdes serozo slāni (IB stadija), kā arī pacientes ar vidēji diferencētiem audzējiem ar miometrija invāziju <50% (IA stadija).

Pacientēm ar augstāku risku, kurām ķirurģiskas stadijas noteikšanas laikā ir izslēgta audzēja izplatība ārpus dzemdes, staru terapijai nav pierādīta efekta un vairums onkoloģijas ginekologu staru terapiju saglabā kā ārstēšanas iespēju lokāla recidīva gadījumā. Atsevišķos onkoginekoloģijas centros staru terapija tiek pielietota ļoti augsta recidīva riska pacientēm, piemēram, zemu diferencēta audzēja gadījumā ar miometrija invāziju >50%.

Vēl citos centros pacientēm ar negatīviem limfmezgliem rutīnā tiek pielietota dobuma staru terapija.

## Ārstēšanas algoritms histoloģiski apstiprinātam endometrija vēzim



### 4.8 Progestīnu terapija

Progestīnu terapija ir tikusi plaši pielietota pagātnē, bet 6 randomizētu pētījumu metaanalīzē iekļaujot 3,339 pacientes, netika konstatēts dzīvildzes pagarinājums pacientēm, kuras adjuvantajā terapijā saņēma progestīnus (21). Vēlāk citā publicētā randomizētā pētījumā ar 1012 pacientēm progestīnu lietotāju grupā arī netika konstatēta dzīvildzes pagarināšanās (22).

### 4.9 Endometrija vēža ārstēšana II stadijā

Pacientes ar nediagnosticētu otro stadiju saņem tādu pašu ārstēšanu, kā pirmās stadijas gadījumā. Endometrija vēža gadījumā kā primārā ārstēšanas metode var tikt izmantota ķirurģiska ārstēšana, ja klīniski ir diagnosticēta dzemdes kakla stromas iesaiste. Šajos gadījumos ir piemērojama radikāla histerektomija ar abpusēju iegurņa limfadenektomiju un atsevišķu para-aortālu limfmezglu biopsiju. Ja izvēlas šādu terapijas taktiku, pirms operācijas etapā ir vēlams veikt magnētisko rezonansi, lai pārliecinātos par rezekcijas iespējam bez urīnpūšļa traumatizācijas. Nesen veikti pētījumi norāda uz labiem rezultātiem

šādas terapijas taktikas gadījumā bez pierādīta efekta no adjuvantas staru terapijas pacientēm ar negatīviem limfmezgliem (23-25).

Ja ķirurģiska terapija sākuma etapā nav iespējama, var tikt pielietota neoadjuvanta staru terapija visam iegurnim, kuru var kombinēt ar dobuma staru terapiju, savukārt pēc kuras var veikt histerektomiju ar atsevišķu iegurņa un para-aortālās zonas limfmezglu dissekciju.

#### **4.10 Endometrija vēža ārstēšana III stadijā**

Pacientēm ar audzēja izplatību uz maksti vai parametrijiem vislabāk ir piemērot iegurņa apstarošanu pēc vispusīgas izmeklēšanas attālu metastāžu izslēgšanai. Kad ārstēšana ir pabeigta, atsevišķām pacientēm, kurām šķiet iespējama audzēja rezekcija, ir veicama eksploratīva laparotomija. Pacientēm ar audzēja izplatību ārpus iegurņa, atkarībā no vispārējā veselības stāvokļa, ir indicēta paplašināta lauku staru terapija vai ķīmijterapija ar citotoksiskiem medikamentiem vai hormoniem.

Pacientēm, kurām trešā stadija ir noteikta, pamatojoties uz dzemdes piedēkļu iesaisti (konstatēta ginekoloģiskajā ultrasonogrāfijā), ir piemērojama ķirurģiska ārstēšana bez iepriekšējas staru terapijas ar mērķi precizēt veidojuma izcelsmi un slimības stadiju. Atsevišķos gadījumos pēc histoloģiskas operācijas materiāla izmeklēšanas tiek konstatētas divas atsevišķas audzēju lokalizācijas – endometrija un olnīcu vēzis.

#### **4.11 Endometrija vēža ārstēšana IV stadijā**

Pacientes ar endometrija vēža metastāzēm ārpus mazā iegurņa parasti tiek ārstētas, izmantojot sistēmisku hormonterapiju vai ķīmijterapiju. Randomizētā pētījumā, kurā tika salīdzināta visa vēdera dobuma apstarošana pret doksorubicīna-cisplatīna ķīmijterapiju pacientēm ar endometrija vēzi II un IV stadijā ar maksimālo atlieku audzēju līdz 2 cm, ķīmijterapijas grupā tika novērota būtiska no slimības brīvā intervāla un kopējās dzīvildzes pagarināšanās salīdzinājumā ar staru terapiju (26). Ķīmijterapijas grupā 5-gadu dzīvildze bija 55% salīdzinājumā ar 42% staru terapijas grupā. Lokālai staru terapijai ir nozīme galvas smadzeņu un kaulu metastāžu ārstēšanā, kā arī izmantojot mazā iegurņa apstarošanai ar mērķi samazināt audzēja augšanu vai asiņošanu.

#### **4.12 Īpašas situācijas**

##### **4.12.1 Diagnoze, kas ir noteikta pēc histerektomijas**

Endometrija vēzis, atklāts pēc histerektomijas, var apgrūtināt tālākās ārstēšanas taktikas izvēli, īpaši gadījumos, ja nav veikta adneksektomija.

Šādas situācijas visbiežāk rodas pēc vaginālām histerektomijām, kuras tiek veiktas dzemdes prolapsa dēļ. Adjuvantas terapijas nepieciešamība tālāk tiek balstīta uz zināmajiem audzēja izplatības riska faktoriem, analizējot audzēja diferenciāciju un audzēja invāzijas dziļumu. Pacientēm ar zemu diferencētiem audzējiem, dziļu invāziju miometrijā vai limfovaskulāru invāziju, ir veicama atkārtota operācija dzemdes piedēkļu rezekcijai un ķirurģiskai stadijas precizēšanai. Kā alternatīva var tikt izmantota distances staru terapija mazajam iegurnim. Pacientēm ar augstu un vidēju audzēja diferenciāciju, minimālu audzēja invāziju miometrijā, kā arī pacientēm bez limfovaskulāras invāzijas visbiežāk papildus terapija nav nepieciešama.

#### *4.12.2 Pacientes, kurām vispārējā veselības stāvokļa dēļ ir kontrindicēta operatīva terapija*

Izteikta aptaukošanās un smagas kardiopulmonālas saslimšanas ir visbiežākie iemesli, kuru dēļ endometrija vēža pacientes nevar tikt operētas. Dzemdes dobuma staru terapijas terapeitiskā efektivitāte svārstās 70% robežās, un tā var tikt kombinēta ar distances staru terapiju, ja ir aizdomas par audzēja izplatību uz limfmezgliem.

Pacientēm, kurām ir augsti diferencēts audzējs, kontrindikācijas vispārējai anestēzijai un staru terapijai, var tikt nozīmēta augstu devu progesterīnu terapija.

#### *4.12.3 Ja endometrija vēzis tiek konstatēts gados jaunai sievietei*

Endometrija vēzi sievietēm jaunākām par 35 gadiem sastop reti. Šajos gadījumos atipiska endometrija hiperplāzija var tikt interpretēta kā augsti diferencēta endometrija adenokarcinoma. Šīm sievietēm kā viens no iespējamiem vēža iemesliem ir estrogēnu producējošs audzējs, policistiskas olnīcas vai aptaukošanās.

Atipiska endometrija hiperplāzija var veiksmīgi tikt ārstēta izmantojot progesterīnu terapiju, īpaši tas ir attiecināms uz situācijām, ja sieviete vēlas saglabāt reproduktīvo funkciju. Neskaidra histoloģiskā atrade ir jāvērtē pieredzējušam patologam. Ja tiek diagnosticēta adenokarcinoma, kā izvēles ārstēšanas metode ir totāla histerektomija ar piedēkļiem. Ja saglabājas šaubas par to, vai pacientei ir atipiska endometrija hiperplāzija vai karcinoma, lēmums par ārstēšanas taktikas izvēli ir jāpieņem pacientei pēc plašām diskusijām ar ārstu un lēmuma dokumentēšanu gadījumos, ja tiek izlemts par konservatīvu terapiju. Pētījumā ar 12 pacientēm vecumā līdz 40 gadiem ar augsti diferencētu audzēju, saņemot terapijā 600 mg medroksiprogesterona acetātu dienā, 4 pacientēm tika novērota pilnīga slimības remisija un 2 no 4 dzemdēja (27).

#### *4.12.4 Pozitīva peritoneāla citoloģija*

Slēdziens par pozitīvu peritoneālu citoloģiju tiek balstīts uz ļaundabīgām mezoteliālo šūnu pazīmēm. Uzskati par ārstēšanu šādās klīniskajās situācijās ir pretrunīgi, ja nav citu datu par audzēja izplatību ārpus dzemdes. Par šādām klīniskajām situācijām literatūrā ir nepietiekošas ziņas attiecībā uz ārstēšanas metodēm un recidīvu biežumu.

### **4.13 Novērošana**

Eksistē dažādi novērošanas protokoli sievietēm ar endometrija vēzi, bet zinātniski ir maz pierādījumu, ka novērošana pagarina pacienšu dzīvildzi. Vienā prospektīvā un vairākos retrospektīvos pētījumos ir pētīta endometrija vēža pacienšu novērošana. Klīniskās novērošanas laikā netika konstatētas atšķirības starp slimības brīvo intervālu un kopējo dzīvildzi, salīdzinot pacientes, kurām tika sekots klīniskās novērošanas periodā ar pacientēm, kurām audzējs radīja klīniskas izpausmes (28-32).

Citā pētījumā tika secināts, ka rutīnas onkocitoloģiskās izmeklēšanas un krūškurvja rentgenogrammas, iespējams, nav izmaksu efektīvas (33).

Pacientēm, kuras ārstēšanā nav saņēmušas staru terapiju, var tikt rekomendēta regulāra novērošanās ar mērķi agrīni konstatēt lokālu recidīvu, kas ir veiksmīgi ārstējams ar staru terapiju (33).

#### **4.14 Recidīvs**

Lokalizēta recidīva ārstēšanā priekšroka ir dodama ķirurģiskai ārstēšanai, staru terapijai vai kombinētai taktikai atkarībā no primārās terapijas. Ja vien ir iespējams, lieli audzēji ir ekscidējami, ja tie ir kā vienīgā recidīva vieta, neskatoties uz audzēja diferenciaciju, īpaši gadījumos, ja kopš primārās ārstēšanas ir pagājis vismaz 1 vai 2 gadi. Šajā pacienšu grupā var attaisnoties radikāla ķirurģija, ja iepriekš jau ir saņemta staru terapija.

Rūpīgi selekcionējot pacientes, iegurņa ekzenterācijas terapeitiskā efektivitāte ir pielīdzināma ārstēšanas efektam, kāds tas ir, veicot iegurņa ekzenterāciju dzemdes kakla vēža gadījumā.

Pacientes ar nelokalizētu audzēja recidīvu ir piemērotas progestīnu terapijai ar medroksiprogesterona acetātu 50-100 mg dienā vai megestrola acetātu 80 mg divas vai trīs reizes dienā. Progestīnu terapija var tikt turpināta, līdz tiek panākta slimības stabilizācija vai pilnīga remisija. Maksimālais ārstnieciskais efekts var tikt novērots pēc 3 un vairāk mēnešu terapijas saņemšanas.

Ķīmijterapija ar cisplatīnu, taksolu un adriamicīnu tiek rekomendēta pacientēm ar ielaistu audzēju vai recidīvu, kas nav piemēroti ķirurģiskai un/vai staru terapijai (26,34).

#### **4.15 Praktiskie ieteikumi**

1. Balstoties uz dzemdes dobuma abrāzijas laikā iegūto materiālu pirms operācijas, ir jānovērtē limfmezglu metastāžu risks, tādējādi pacienti pieskaitot augsta vai zema riska grupai. Radioloģiskie izmeklējumi var palīdzēt noteikt audzēja invāzijas dziļumu, dzemdes kakla iesaisti un novērtēt aizdomīgos limfmezglus.

##### **Pierādījumu līmenis C**

2. Ārpus klīniskajiem pētījumiem, limfadenektomija stadijas precizēšanai ir jāveic tikai pacientēm ar augstu audzēja izplatības risku. Ir vāji pierādījumi attiecībā uz limfadenektomijas terapeitisko efektu, bet tā var tikt izmantota staru terapijas lauku precizēšanai pēcoperācijas periodā.

##### **Pierādījumu līmenis C**

3. Ir pierādījumi tam, ka adjuvantai staru terapijai nav efekta, ja to nozīmē sievietēm ar zemu recidīva risku (IA) kopējās dzīvildzes aspektā, lai arī ir pierādīts, ka tā samazina lokālu recidīvu biežumu.

##### **Pierādījumu līmenis A**

Staru terapija ir indicēta gadījumos ar pierādītām limfmezglu metastāzēm, kā arī ielaistu audzēju gadījumā. Ārpus klīniskajiem pētījumiem, visbiežāk staru terapija tiks nozīmēta pacientēm ar augsta recidīva riska pazīmēm, lai tiktu nodrošināta lokāla recidīva kontrole.

Pacientēm ar ķirurģiski noteiktu audzēja stadiju, kurām ir negatīvi limfmezgli bet ir augsts recidīva risks, var tikt rekomendēta maksts dobuma staru terapija.

### **Pierādījumu līmenis B**

4. Uz šo brīdi nav pierādījumu adjuvantas hormonterapijas lietošanai (progestīnu).

### **Pierādījumu līmenis A**

5. Pacientes ar augstu audzēja recidīva risku un audzēju vēlīnās stadijās, ja vien iespējams, ir jāārstē onkoloģijas ginekologam multidisciplināras speciālistu komandas ietvaros.

### **Ekspertu viedoklis**

6. Ķīmijterapija ir efektīvāka salīdzinot ar visu vēdera dobuma apstarošanu pacientēm ar intraabdominālu audzēja izplatību un atlieku audzēju mazāku par 2 cm.

### **Pierādījumu līmenis A**

## ***4.16 Patoloģiskais ziņojums (37-39)***

Atbildē ir jābūt norādītam:

- 4.16.1 Nosūtītais preparāts / ķirurģiskā manipulācija ar vai bez limfadenektomijas
- 4.16.2 Audzēja lokalizācija (ķermenis, *fundus*, stūris, apakšējais dzemdes segments, *istmus*, priekšējā vai mugurējā siena)
- 4.16.3 Izmērs divās dimensijās, ja izmērāms
- 4.16.4 Makroskopiskā izplatība
- 4.16.5 Histoloģiskais tips un diferenciacija ir jāmin, ja tiek konstatētas vairākas diferenciacijas
- 4.16.6 Invāzijas dziļums (mērīts mm, miometrija biezums audzēja vietā mm un invāzijas % attiecībā pret miometrija biezumu, neiekļaujot adenomiozi)
- 4.16.7 Invāzijas raksturs – neskaidras robežas/labi norobežots
- 4.16.8 Limfovaskulāra iesaiste
- 4.16.9 Vai ir novērojama arī endometrija intraepiteliāla neoplāzija/hiperplāzija/p53 mutācijas pazīmes
- 4.16.10 Dzemdes kakla iesaiste
- 4.16.11 Audzēja izplatības svarīgākie aspekti: 50% miometrija invāzija; dzemdes kakla stromas, dzemdes piedēkļu vai maksts iesaiste; limfmezglu metastāzes; urīnpūšļa vai taisnās zarnas iesaiste
- 4.16.12 FIGO stadija

4.16.13 Patoloģiskajā materiālā obligāti ir jābūt nosūtītiem un izanalizētiem dzemdes piedēkļiem, ja ir aizdomas par audzēja izplatību ārpus dzemdes, BRCA mutācija, seroza audzēja morfoloģija, zemas diferenciācijas audzējs

4.16.14 Izmeklēto un pozitīvo limfmezglu skaits no katra reģiona.

***Literatūras atsauces:***

1. Office of National Statistics.
2. Podratz KC, Mariani A, Webb MJ. Staging and therapeutic value of lymphadenectomy in endometrial cancer [editorial; comment] [see comments]. *Gynecol Oncol* 1998;70(2):163-4.
3. Kurman RJ, Kaminski PF, Norris HJ. The behavior of endometrial hyperplasia. Alongterm study of “untreated” hyperplasia in 170 patients. *Cancer* 1985;56(2):403-12.
4. Karlsson B, Granberg S, Wikland M et al Transvaginal ultrasonography of the endometrium in women with postmenopausal bleeding – a Nordic multicentre study. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 72: 1488-94.
5. DelMaschio A, Vanzulli A, Sironi S, Spagnolo D, Belloni C, Garancini P, et al. Estimating the depth of myometrial involvement by endometrial carcinoma: efficacy of transvaginal sonography vs MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 1993;160(3):533-8.
6. Gordon AN, Fleischer AC, Dudley BS, Drolshagan LF, Kalemeris GC, Partain CL, et al. Preoperative assessment of myometrial invasion of endometrial adenocarcinoma by sonography (US) and magnetic resonance imaging (MRI). *Gynecol Oncol* 1989;34(2):175-9.
7. Kim SH, Kim HD, Song YS, Kang SB, Lee HP. Detection of deep myometrial invasion in endometrial carcinoma: comparison of transvaginal ultrasound, CT, and MRI. *J Comput Assist Tomogr* 1995;19(5):766-72.
8. Thorvinger B, Gudmundsson T, Horvath G, Forsberg L, Holtas S. Staging in local endometrial carcinoma. Assessment of magnetic resonance and ultrasound examinations. *Acta Radiol* 1989;30(5):525-9.
9. Yamashita Y, Mizutani H, Torashima M, Takahashi M, Miyazaki K, Okamura H, et al. Assessment of myometrial invasion by endometrial carcinoma: transvaginal sonography vs contrast-enhanced MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 1993;161(3):595-9.
10. Varpula MJ, Klemi PJ. Staging of uterine endometrial carcinoma with ultra-low field (0.02 T) MRI: a comparative study with CT. *J Comput Assist Tomogr* 1993;17(4):641-7.
11. Kilgore LC, Partridge EE, Alvarez RD, Austin JM, Shingleton HM, Noojin F, 3rd, et al. Adenocarcinoma of the endometrium: survival comparisons of patients with and without pelvic node sampling. *Gynecol Oncol* 1995;56(1):29-33.
12. Larson DM, Broste SK, Krawisz BR. Surgery without radiotherapy for primary treatment of endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 1998;91(3):355-9.
13. Kitchener H, Redman CW, Swart AM, Amos CL. ASTEC – a study in the treatment of



endometrial cancer: a randomized trial of lymphadenectomy in the treatment of endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2006;101:S21.

14. Mohan DS, Samuels MA, Selim MA, Shalodi AD, Ellis RJ, Samuels JR, et al. Longterm outcomes of therapeutic pelvic lymphadenectomy for stage I endometrial adenocarcinoma. *Gynecol Oncol* 1998;70(2):165-71.

15. Jolly S, Vargas C, Kumer T, Weiner S, Brabbins D, Chen P et al. Vaginal brachytherapy alone: an alternative to adjuvant whole pelvis radiation for early Stage endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2005;97:887-892.

16. Solhjem MC, Petersen IA, Haddock MG, Vaginal brachytherapy alone is sufficient adjuvant treatment of surgical Stage I endometrial cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62:1379-84.

17. Poulsen HK, Jacobsen M, Bertelsen K, Andersen JA, Ahrons S, Bock J, et al. Adjuvant radiation therapy is not necessary in the management of endometrial carcinoma stage I, low risk cases. *Int Journal of Gynecol Cancer* 1996;6:38-43.

18. Aalders J, Abeler V, Kolstad P, Onsrud M. Postoperative external irradiation and prognostic parameters in stage I endometrial carcinoma: clinical and histopathologic study of 540 patients. *Obstet Gynecol* 1980;56(4):419-27.

19. Creutzberg CL, Van Putten WLJ, Koper PCM, Lybeert MLM, Jobsen JJ, Warlam-Rodenhuis CC, et al. Randomised trial of sugery and postoperative radiation therapy versus surgery alone for patients with stage I endometrial carcinoma. *The Lancet* 2000;355:1404-11.

20. Scholten AN, Van Putten WLJ, Beerman H, Smit VT, Koper PC, Lybeert ML, et al. Postoperative radiotherapy for Stage I endometrial carcinoma: Long-term outcome of the randomized PORTEC trial with central pathology review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:834-38.

21. Martin-Hirsch PL, Lilford RJ, Jarvis GJ. Adjuvant progestagen therapy for the treatment of endometrial cancer: review and meta-analyses of published randomised controlled trials. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996;65(2):201-7.

22. COSA-NZ-UK Endometrial Cancer Study Groups. Adjuvant medroxyprogesterone acetate in high-risk endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer* 1998;8:387-391.

23. Sartori E, Gadducci A, Landoni F, Lissoni A, Maggino T, Zola P. et al. Clinical behavior of 203 Stage II endometrial cancer cases: the impact of primary surgical approach and of adjuvant radiation therapy. *Int J Gynecol Cancer* 2001;11:430-437.

24. Cornelison TL, Trimble EL, Kosary CL. SEER data, corpus uteri cancer: treatment trends versus survival for FIGO Stage II, 1988-1994;74:350-355.

25. Mariani A, Webb MJ, Keeney GL, Calori G, Podratz KC. Role of wide radical hysterectomy and pelvic lymph node dissection in endometrial cancer with cervical involvement. *Gynecol Oncol* 2001;83:72-80.

26. Randall ME, Filiaci VL, Muss H, Spirto NM, Mannel RS, Fowler J. et al. Randomized phase III trial of whole-abdominal irradiation versus doxorubicin and Cisplatin

chemotherapy in advanced endometrial carcinoma: A Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2006;24:36-44.

27. Ota T, Yoshida M, Kimura M, Kinoshita K. Clinicopathologic study of uterine endometrial carcinoma in young women aged 40 years and younger. *Int J Gynecol Cancer* 2005;15:657-662.

28. Allsop JR, Preston J, Crocker S. Is there any value in the long term follow-up of women treated for endometrial cancer? *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104:119-122.

29. Owen P, Duncan ID. Is there any value in the long term follow-up of women treated for endometrial cancer? *Br J Obstet Gynaecol* 1996;103:710-713.

30. Salvesen HB, Akslen LA, Iversen T, Iversen OE. Recurrence of endometrial carcinoma and the value of routine follow-up. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104(11):1302-7.

31. Agboola OO, Grunfeld E, Coyle D, Perry GA. Costs and benefits of routine follow-up after curative treatment for endometrial cancer. *Can Med Assoc* 1997;157:879-886.

32. Shumsky AG, Stuart GC, Brasher PM, Nation JG, Robertson DI, Sangkarat S. An evaluation

of routine follow-up of patients treated for endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1994;55(2):229-33.

33. Ackerman I, Malone S, Thomas G, Franssen E, Balogh J, Dembo A. Endometrial carcinoma-- relative effectiveness of adjuvant irradiation vs therapy reserved for relapse. *Gynecol Oncol* 1996;60(2):177-83.

34. Akram T, Maseelall P, Fanning J. Carboplatin and paclitaxel for the treatment of advanced or recurrent endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:1365-67

35. <http://www.adasp.org/Checklists/checklists.htm>.

36. [www.urmc.rochester.edu](http://www.urmc.rochester.edu).

37. Robboy SJ, Bentley RC, Krigman H, Silverberg SG, Norris HJ, Zaino RJ. Synoptic reports in gynecologic pathology. *Int J Gynecol Pathol.* 1994 Apr;13(2):161-74.

38. Robboy, SJ.; Mutter, GL.; Shako-Levy, R.; Bean, SM.; Prat, J.; Bentley, RC.; Russell, P. Cutup-gross description and processing of specimens. In: Robboy, SJ.; Mutter, GL.; Prat, J.; Bentley, RC.; Russell, P.; Anderson, MC., editors. *Robboy's pathology of the female reproductive tract. 2. Vol. Chapter 35.* Churchill Livingstone; 2009. p. 989-991.

39. *Pathology and Genetics Tumours of the Breast and Female Genital Organs. WHO Classification of Tumours*, Edited by Tavassoéli, FA, Devilee P. F.IARC Press, 2003.

40. Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int J Gynecol Obs*, 2009; 105(2):103-4.

## 5. Olvada vēzis

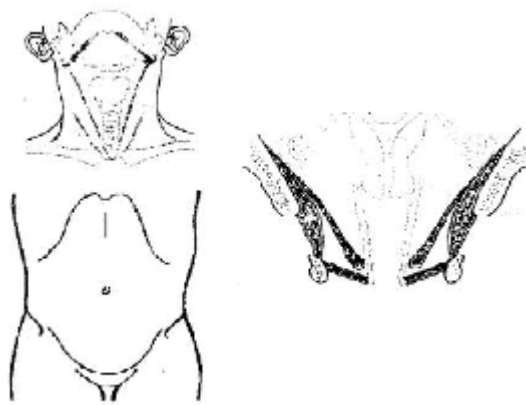
### 5.1 Stadijas noteikšana

Stadiju klasifikācija primāram olvada vēzim ir aprakstīta 5.tabulā. Pirmreizēji noteiktā stadija un recidīvs ir jāatzīmē olvada vēža stadijas atzīmēšanas diagrammā (5.attēls). Diagrammas otrā pusē ir attēlota 5.tabula.

5.tabula. Olvada vēža stadiju klasifikācija

Stadija	Audzēja izplatība
0	<i>Ca in situ</i> ( norobežots olvada gļotādā)
IA	Audzējs ir norobežots vienā olvadā ar invāziju zemgļotādā un/vai muskuļslānī, bet necauraug olvada serozo apvalku; nav ascīta
IB	Audzējs ir norobežots abos olvados ar invāziju zemgļotādā un/vai muskuļslānī, bet necauraug olvada serozo apvalku; nav ascīta
IC	Audzējs IA vai IB stadijā ar olvada serozā apvalka cauraugšanu, vai ascīts ar malignām šūnām vai pozitīvi peritoneālie skalojumi
II	Audzējs vienā vai abos olvados ar pāreju uz citiem iegurņa orgāniem
IIA	Pāreja vai metastāzes dzemdē un/vai olnīcās
IIB	Pāreja uz citiem iegurņa orgāniem
IIC	Audzējs IIA vai IIB stadijā; ascīts ar malignām šūnām vai pozitīvi peritoneālie skalojumi
III	Audzējs vienā vai abos olvados ar peritoneāliem implantiem ārpus mazā iegurņa un/vai pozitīviem reģionālajiem limfmezgliem. Virspusējas aknu metastāzes ir attiecināmas uz III stadiju. Audzējs ir lokalizēts iegurnī, bet histoloģiski ir pierādīti specifiski implantī uz tievajām zarnām vai taukplēves
IIIA	Audzējs ir lokalizēts iegurnī, negatīvi limfmezgli, bet histoloģiski pierādīti mikroskopiski audzēja implantī uz vēderplēves vēdera dobumā
IIIB	Audzējs vienā vai abos olvados, histoloģiski pierādīti audzēja implantī uz vēderplēves vēdera dobumā <2.0cm diametrā. Negatīvi limfmezgli
IIIC	Intraabdomināli audzēja implantī >2.0cm diametrā un/vai pozitīvi retroperitoneālie vai ingvinālie limfmezgli
IV	Audzējs vienā vai abos olvados ar attālām metastāzēm. Ja ir izsvīdums pleiras telpā, tas ir jāpierāda citoloģiski. Metastāzes aknu parenhīmā ir attiecināmas uz IV stadiju.

## 5.Attēls. Olvada vēža stadijas atzīmēšanas diagramma

<b>Olvada vēža stadijas atzīmēšanas diagramma datums _____</b>	Vārds, Uzvārds _____ p.k. _____
<div style="text-align: center;">  </div> <p>Lokalizācija _____</p> <p>Histoloģija _____</p> <p><input type="checkbox"/> jauns gadījums    <input type="checkbox"/> recidīvs</p>	

### 5.1.1. Anatomija

#### 5.1.1.1. Primārā lokalizācija

Olvads sākas no dzemdes *fundus* daļas mugurējās augšējās daļas un virzās sāniski uz olnīcām pa priekšpusi. Olvads ir dobjš orgāns un tā garums ir aptuveni 10 cm. Sānu gali ir atvērti vēdera dobumā.

#### 5.1.1.2. Metastazēšanās vietas

Olvada karcinoma metastazē trīs veidos:

- intraperitoneālu implantu veidā;
- uz reģionālajiem limfmezgliem, ieskaitot para-aortālos un iegurņa limfmezglus;
- tieši izplatoties uz blakusesošajiem orgāniem (1,2).

#### *5.1.4. Histoloģiskie audzēju tipi*

Vairāk kā 90% olvada karcinomas ir papillāri-serozas adenokarcinomas. Retāk ir novērojamas gaiššūnu un endometroidas adenokarcinomas. Neatkarīgi no audzēja morfoloģijas tās tiek ārstētas līdzīgi. Vēl retāk tiek konstatētas sarkomas, embrionālā attīstības perioda audzēji un limfomas (3,4).

##### *5.1.4.1 Histoloģiskā diferenciacija (Grade)*

- Gx – diferenciaciju nevar noteikt;
- G1 – augstu diferencēta (papillāra);
- G2 – vidēji diferencēta (papillāri-alveolāra);
- G3 – vāji diferencēta (alveolāri-medullāra).

#### *5.1.5. Diagnostiskie kritēriji primāra olvada vēža diagnostikai (31)*

Audzējs izejošs no olvada iekšpuses

1. Histoloģiskā aina atbilst olvada epitēlijam
2. Ir konstatējama pāreja no labdabīga uz ļaundabīgu epitēliju
3. Olnīcas vai endometrijs ir neizmainīti, vai to audzēji ir mazāki par primāro audzēju olvadā

## **5.2 Ievads**

Olvada karcinoma ir salīdzinoši reta saslimšana. Tā sastāda aptuveni 0.1% - 1.8% no visiem ginekoloģiskajiem vēžiem un tās incidence ASV ir 3.6 uz 1 milj. iedzīvotāju. Vairāk kā 60% gadījumu olvada vēzis tiek konstatēts sievietēm postmenopauzē. Līdz šim nav atklāti riska faktori, kas palielina iespēju saslimt ar olvada vēzi.

Audzēja asociācijas ar pacienšu vecumu, grūtniecību skaitu un neauglību liek domāt par līdzīgiem riska faktoriem, kādi ir raksturīgi pacientēm ar olnīcu vēzi. Minētajai patoloģijai ir konstatētas ģenētiski līdzīgas izmaiņas kā pie saslimšanas ar olnīcu vēzi, piemēram, C-erb, p53, K-ras, BRCA1 un BRCA2 gēnu mutācijas (5-9).

## **5.3 Skrīnings**

Olvada vēzis ir reta vēža lokalizācija, tāpēc nav rekomendāciju tā skrīningam (1,4,5,11).

## **5.4 Diagnoze**

### *5.4.1. Pirms operācijas*

Patoloģiski asiņaini izdalījumi no dzimumceļiem ir visbiežākā sūdzība un ir sastopama vairāk kā 50% gadījumu. Tāpat var tikt novēroti ūdeņaini izdalījumi no maksts, neskaidras sāpes vēdera lejasdaļā un spiediena sajūta vēderā. Apskates laikā 10% gadījumu ir konstatējams veidojums dzemdes piedēkļu rajonā, kas izzūd bimanuālās izmeklēšanas laikā, izdaloties ūdeņainiem izdalījumiem no maksts. Vairāk kā 50% pacienšu vērsas pēc palīdzības pie ginekologa slimības I un II stadijā šo pastiprināto ūdeņaino izdalījumu dēļ no dzimumceļiem. Lai arī olvada vēzis nejauši tiek diagnosticēts dzemdes kakla onkocitoloģiskajā iztriepē vai nosakot Ca125, onkocitoloģiskā iztriepe un Ca125 netiek rekomendēts olvada vēža skrīningā. CA125 ir paaugstināts lielākajā daļā olvada vēža

gadījumu, kas kalpo kā papildizmeklējums transvaginālai ultrasonogrāfijai, CT vai MR (1,2,4).

Olvadu tuvā lokalizācija olnīcām un dzemdei reizēm apgrūtina primārā audzēja diferenciāldiagnostiku. Tas īpaši ir attiecināms uz vēlīnām audzēja stadijām. Tamdēļ primāra olvada vēža diagnostikā tiek izmantoti augstāk minētie patoloģiskie diagnostiskie kritēriji (11,12).

#### 5.4.2. Ķirurģiska stadijas noteikšana

Olvada audzējs parasti tiek konstatēts pirms operācijas kā veidojums dzemdes piedēkļu rajonā vai laparotomijas laikā. Olvada audzēja stadija ir jānosaka ķirurģiski.

Retrospektīvos pētījumos ir pierādīts, ka audzējs vēlīnās stadijās diagnozes noteikšanas brīdī, kā arī atlieku audzējs pēc ķīmijterapijas asociējas ar sliktu prognozi. Tāpēc liela uzmanība ir jāpievērš korektai audzēja stadijas noteikšanai. Visbiežāk metastāzes tiek konstatētas retroperitoneālajos para-aortālajos limfmezglos virs *a.mesenterica inf.* (13). Ielaista audzēja gadījumā ir jārezecē primārais audzējs kopā ar blakus esošajiem iesaistītajiem orgāniem (1-5,7,14). Ķirurģiskā stadijas noteikšana un ārstēšana paredz:

- laparotomija ir jāveic pa vidējo griezienu;
- uzmanīga vēdera dobuma un iegurņa apskate audzēja izplatības novērtēšanai;
- totāla abdomināla histerektomija ar dzemdes piedēkļiem;
- iegurņa un para-aortālo limfmezglu biopsijas;
- infrakoliska omentektomija;
- vēdera dobuma skalojumi;
- biopsijas no aizdomīgajām vietām, ieskaitot vēdera dobuma un iegurņa vēderplēvi.

Ja ir jauna sieviete, kas vēlas saglabāt reproduktīvo funkciju, konservatīva operācija ir pieļaujama tikai *Ca in situ* gadījumā pēc vispusīgas izmeklēšanas, citoloģisko skalojumu, biopsiju paņemšanas un diskusijām ar pacientu. Tomēr konservatīva ārstēšana ir riskanta, jo bieži slimības procesā ir iesaistīti abi olvadi. Pierādīta invazīva vēža gadījumā konservatīvas operācijas nav pieļaujamas (1,2,14).

### 5.5 Klīniski praktiskās vadlīnijas

#### 5.5.1 Olvada vēža ārstēšana

Kopš brīža, kad tika pieņemta vienota FIGO olvada vēža stadiju noteikšana, kļuva skaidrs, ka histoloģiskie, prognostiskie faktori un dzīvildzes rādītāji līdzinās olnīcu vēzim. Neskatoties uz līdzībām, izanalizētie dati liecināja par to, ka olvada vēža gadījuma prognoze agrīnu stadiju gadījumā ir sliktāka un olvada vēzim ir raksturīga izteikta metastazēšanās uz limfmezgliem. Olvada vēža ārstēšanā tiek izmantoti tādi paši ārstēšanas principi kā olnīcu vēža gadījumā, tāpat tas ir attiecināms arī uz novērošanu pēc operācijas periodā.

### 5.5.1.1 Ķīmijterapijas shēmas

Panākumi olnīcu vēža ķīmijterapijā, izmantojot paklitakselu un platīna preparātus, ir veicinājuši to izmantošanu arī olvada vēža ārstēšanā. Daudzi retrospektīvie pētījumi liek domāt, ka paklitaksels ar platīna preparātiem uzrāda labākus ārstēšanas rezultātus salīdzinājumā ar vēsturisko ārstēšanas shēmu, kad tika izmantoti alkilējošie preparāti kombinācijā ar platīna preparātiem. Tamdēļ daudzi klīnicisti ir vienoti uzskatot, ka olnīcu vēža ķīmijterapija ir pielietojama olvada vēža ārstēšanā bez prospektīvu pētījumu veikšanas (1-4,5-7,14-19).

### 5.5.1.2 Ārstēšana olvada vēža agrīnās stadijās

#### 5.5.1.2.1 *Ca in situ* ārstēšana

Pacientēm ir jāveic laparotomija un jāveic audzēja rezekcija, kā minēts augstāk. Nav rekomendāciju adjuvantai ķīmijterapijai *Ca in situ* gadījumā pēc primāras ķirurģiskas ārstēšanas (1,2,14).

#### 5.5.1.2.2 *Olvada vēzis I un II stadijā*

Pacientēm ar olvada vēzi agrīnā stadijā ir jāveic ķirurģiska stadijas noteikšana. Pacientēm, gala patoloģiskajā diagnozē apstiprinoties vēža I vai II stadijai, adjuvanta ķīmijterapija nav jānozīmē. Visām pārējām pacientēm ir jāsaņem adjuvanta ķīmijterapija.

Pacientēm, kurām olvada vēža diagnoze ir noteikta nejauši pēc operācijas histoloģiskajā analizē (pacientes, kurām operācija veikta labdabīgas patoloģijas dēļ), ir veicama atkārtota operācija stadijas precizēšanai un optimālai citoredukcijas veikšanai. Pēc tās ir nozīmējama adjuvanta ķīmijterapija, balstīta uz platīna preparātiem (1-3,15-19).

## **Pierādījumu līmenis C**

### 5.5.1.3 *Olvada vēža ārstēšana vēlīnās stadijās*

#### 5.5.1.3.1 *III stadija*

Pacientēm, kurām ir veikta audzēja masas samazinoša operācija ir jānozīmē ķīmijterapija, kas ir balstīta uz platīna preparātiem (1-3,15-18). Pacientēm, kurām nav veikta optimāla citoredukcija diagnozes noteikšanas brīdī blakus saslimšanu dēļ, ir jānozīmē ķīmijterapija. Pēc iniciālajiem 3 ķīmijterapijas cikliem pacientēm ir jāveic audzēja masu samazinoša operācija. Tomēr nav veikti prospektīvi pētījumi šādai taktikai olvada vēža gadījumā.

## **Pierādījumu līmenis C**

#### 5.5.1.3.2 *IV stadija*

Pacientēm ar attālām metastāzēm ir jābūt histoloģiski verificētai primārā audzēja lokalizācijai. Laparotomijas laikā ir jāveic maksimāla audzēja rezekcija. Ja pleiras telpā ir izsvīdums, tas ir jādrenē pirms operācijas. Pacientēm ar apmierinošu vispārējo veselības stāvokli ir jāsaņem ķīmijterapija, balstīta uz platīna preparātiem. Pacientēm, kuru veselības stāvoklis neļauj nozīmēt ķīmijterapiju, ir nozīmējama simptomātiska terapija.

## **Pierādījumu līmenis C**

### 5.5.2 Olvada horionkarcinomas ārstēšana

Olvada horionkarcinoma ir sastopama ļoti reti, bet ir ziņojumi olvada grūtniecības un neauglības ārstēšanas gadījumā. Pacientes ir jāārstē kā primāras dzemdes horionkarcinomas gadījumā, kas tiek ārstēta ar primāru ķirurģisku terapiju un secīgu ķīmijterapiju atbilstoši PVO riska faktoriem. Šajā gadījumā ir pieļaujama konservatīva ķirurģiska ārstēšana, ja ir nepieciešams saglabāt reproduktīvo funkciju (20-22).

#### **Pierādījumu līmenis D**

### 5.5.3 Embrionālā attīstības perioda olvada audzējs

Arī šie audzēji olvadā ir sastopami ārkārtīgi reti. Tomēr tie ir sastopami jaunām sievietēm reproduktīvā vecumā. Neskatoties uz labām ārstēšanas iespējām, tie mēdz strauji progresēt, tāpēc ir nepieciešams iespējami agrīni uzsākt to ārstēšanu. Terapija ir uzsākama ar primāru ķirurģisku ārstēšanu ar tai sekojošu ķīmijterapiju atbilstoši riska faktoriem. Konservatīva ķirurģiska ārstēšana ir pieļaujama visās slimības stadijās, ja ir nepieciešamība saglabāt reproduktīvo funkciju. Pēc ķirurģiskas ārstēšanas terapijā tiek izmantoti tie paši ķīmijterapijas protokoli kā pie olnīcu embrionālā attīstības perioda audzējiem (1,2).

#### **Pierādījumu līmenis D**

### 5.5.4 Olvada sarkomas ārstēšana

Olvada sarkomas ir reti sastopamas. Vairums olvada sarkomu ir jaukti Millera vadu audzēji. Ārstēšanu sāk ar primāru ķirurģisku terapiju un sekojošu ķīmijterapiju kā pie dzemdes sarkomām (23-26).

#### **Pierādījumu līmenis D**

### 5.5.5 Citu retas morfoloģijas olvada audzēju ārstēšana

Olvadā ir sastopami tādi reti audzēji, kā ar gļotādu saistītā limfoma (27). Ārstēšana tiek uzsākta ar ķirurģisku terapiju un secīgu sistēmisko ķīmijterapiju. Ķīmijterapija ir individualizējama atkarībā no audzēja morfoloģijas.

#### **Pierādījumu līmenis D**

### 5.5.6 Novērošana

Nav pierādījumu par intensīvas novērošanas pozitīvo ietekmi uz asimptomātisku sieviešu kopējo dzīvildzi vai dzīves kvalitāti. Tomēr, agrīni atklājot audzēja recidīvu pēc ilgākas slimības remisijas, ir sasniedzami labāki ārstēšanas rezultāti. Novērošanai ir sekojoši mērķi:

- novērtēt atbildes reakciju uz terapiju;
- agrīni atpazīt un ārstēt terapijas izraisītās komplikācijas, ieskaitot psiholoģiskās;
- agrīni konstatēt audzēja persistenci vai slimības recidīvu;
- datu vākšana terapijas efektivitātes izvērtēšanai;
- pacienšu ar agrīnu audzēja stadiju novērošanās laikā iespēja iesaistīt krūts vēža skrīningā.



Pirmā gada laikā paciente ir jānovēro reizi 3 mēnešos, 2. un 3. gada laikā reizi 4 mēnešos un 4. un 5. gadā reizi 6 mēnešos, un reizi gadā pēc 5. gada. Lai izslēgtu slimības recidīvu, novērošanas laikā ir atkārtoti jāievāc anamnēze un jāveic fizikāla izmeklēšana (ieskaitot krūšu, iegurņa un rektālu izmeklēšanu). Regulāri var mērīt seruma Ca125 koncentrāciju, īpaši gadījumos, ja tas ir bijis paaugstināts diagnozes noteikšanas brīdī, kaut arī literatūras dati ir pretrunīgi attiecībā uz šādas novērošanas ietekmi uz dzīvildzi. Tādi radioloģiskie izmeklējumi kā iegurņa ultrasonogrāfija, CT vai MR ir jāveic tikai gadījumos, ja klīniski vai bioķīmiski ir aizdomas par audzēja recidīvu (5,6,14).

### **Pierādījumu līmenis D**

Visām pacientēm ar saglabātu dzemdes kaklu regulāri ir jāveic dzemdes kakla onkocitoloģiskā izmeklēšana dzemdes kakla vēža skrīninga ietvaros. Visām pacientēm virs 40 gadu vecuma, tāpat kā sievietēm ar krūts vēzi ģimenes anamnēzē, reizi gadā ir jāveic mamogrāfija.

### **5.6 Patoloģiskais ziņojums (28-30)**

Atbildē ir jābūt norādītam:

- 5.6.1 Nosūtītais preparāts / ķirurģiskā manipulācija ar vai bez limfadenektomijas
- 5.6.2 Audzēja lokalizācija (labais olvads, kreisais olvads; istmiskā, ampulārā, *infundibulum* vai fimbriālā daļa; olvada virsmā; piesaistīts pie olnīcas, vēderplēves; makroskopiska izplatība)
- 5.6.3 Izmērs trijās dimensijās
- 5.6.4 Olvada lūmens (normāls, paplašināts, slēgts)
- 5.6.5 Histoloģiskais tips un diferenciācija
  - Robežvariants (serozs, mucinozs, endometrioids)
  - Ļaundabīgs audzējs (serozs, mucinozs, endometrioids, gaiššūnu, jauktas morfoloģijas, sīkšūnu karcinoma, nediferencēts, metastātisks vai cits)
- 5.6.6 Maksimālie mikroskopiskie izmēri
- 5.6.7 Invāzijas dziļums (gļotāda, gļotādas muskuļslānis, dziļākais muskuļslānis, serozais apvalks)
- 5.6.8 *Ca in situ* klātbūtne blakus esošajos audos
- 5.6.9 Olnīcu, endometrija vai citu iegurņa struktūru iesaiste
- 5.6.10 Robežvarianta audzējiem jānorāda, vai ir implantī, lokalizācija un veids (epiteliāli, fibrozi, invazīvi, neinvazīvi)
- 5.6.11 Arteriāla, venoza vai limfātiska invāzija
- 5.6.12 Saistība ar endometriozi, salpingīts
- 5.6.13 Svarīgākie faktori – serozā apvalka iesaiste; audzēja pāreja uz olnīcām, dzemdi vai citiem iegurņa orgāniem; vēderplēves un limfmezglu iesaiste; peritoneālo metastāžu izmērs

#### 5.6.14 FIGO stadija

#### 5.6.15 Izmeklēto un pozitīvo limfmezglu skaits no katra reģiona.

#### **Literatūras atsauces:**

1. Vasuratna A, Kavanagh JJ. Primary Fallopian Tube Carcinoma. *Cancer in Women* Blackwell Science Inc 1998: 495-505.
2. Disaia P, Creasman WT. Fallopian tube cancer. *Clinical Gynecologic Oncology*. 6<sup>th</sup> Edition. Mosby 2002: 377-384.
3. Baekelandt M, Kock M, Wesling F, Gerris J. Primary adenocarcinoma of the Fallopian tube: Review of the literature. *Int J Gynecol Cancer* 1993 (3): 65-71.
4. Nordin. Primary Carcinoma of the Fallopian tube: A 20-year literature review. *Obst & Gyne Surv*. 1994; 49(5): 349-361.
5. Nikrui N, Duska LR. Fallopian tube carcinoma. *Surg Oncol Clin N Am* 1998; 7(2): 363-73.
6. Hellstrom AC. Primary Fallopian tube cancer: a review of the literature. *Med Oncol* 1998; 15(1): 6-14.
7. Takeshima N, Hasumi K. Treatment of Fallopian tube cancer: Review of the literature. *Arch Gynecol Obstet* 2000 (264):13-19.
8. FIGO Report: Carcinoma of the Fallopian tube: patients treated in 1990-1992. Distribution by age groups. *J Epidemiol Biostat* 1998, 3:93.
9. Aziz S, Kuperstein G, Rosen B, Cole D, Nedelcu R, McLaughlin J et al. A genetic epidemiological study of carcinoma of the Fallopian tube. *Gynecol Onco* 2001 (80): 341-345.
10. Jacobs I, Davies AP, Bridges J, Stabile I, Fay T, Lower A et al. Prevalence screening for ovarian cancer in postmenopausal women by CA 125 measurement and ultrasonography. *BMJ* 1993; 306(6884): 1030-4.
11. Hu CY, Taynor ML, Hertig AI. Primary carcinoma of the Fallopian tube. *Am J Obstet Gynecol* 1950; 59: 58-67.
12. Sedlis A. Carcinoma of the Fallopian tube. *Surg Clin North Am* 1978; 58: 121-129
13. Deffieux X, Morice P, Thoury A, Camatte S, Duvillard P, Castaigne D. Anatomy of pelvic and para aortic nodal spread in patients with primary Fallopian tube carcinoma. *J Am Coll Surg* 2005;200:45-48.
14. Practice guidelines: Fallopian tube cancer. Society of Gynecologic Oncologists Clinical Practice Guidelines. *Oncology (Hunting)* 1998; 12(2): 287-8.
15. Baekelandt M, Nesbakken AJ, Kristensen GB, Trope CG, Abeler VM. Carcinoma of the Fallopian tube, clinicopathologic study of 151 patients treated at the Norwegian Radium Hospital. *Cancer* 2000; 89(10): 2076-2084.

16. Klein M, Rosen A, Lahousen MD, Graf AH, Rainer A. The relevance of adjuvant therapy in primary carcinoma of the Fallopian tube, stage I and II: irradiation vs. chemotherapy. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2000; 48(5): 1427-1431.
17. Gemignani M, Hensley M, Cohen R, Venkatraman E, Saigo PE, Barakat RR. Paclitaxel- based chemotherapy in carcinoma of the Fallopian tube. *Gynecol Onco* 2001 (80): 16-20.
18. Gadducci A, Landoni F, Sartori E, Maggino T, Zola P, Gabriele A et al. Analysis of treatment failures and survival of patients with Fallopian tube carcinoma: A cooperative task force (CTF) study. *Gynecol Onco* 2001 (81): 150-159.
19. Kosary C, Trimble EL. Treatment and survival for women with Fallopian tube carcinoma: A population- based study. *Gynecol Onco* 2002 (86): 190-191.
20. Pettersson F. Staging rules for gestational trophoblastic tumors and Fallopian tube cancer. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1992; 71: 224-5.
21. Fedele M, Lanza A, Olivero F, Fessia L, Re A, D'Addato F. Primary choriocarcinoma of the Fallopian tube: report of a case. *Eur J Gynaecol Oncol* 1985; 6(3): 230-2.
22. Ober WB, Maier RC. Gestational choriocarcinoma of the Fallopian tube. *Diagn Gynecol Obstet* 1981 Fall; 3(3): 213-31.
23. Carlson JA Jr, Ackerman BL, Wheeler JE. Malignant mixed mullerian tumor of the Fallopian tube. *Cancer* 1993; 71(1): 187-92.
24. Imachi M, Tsukamoto N, Shigematsu T, Watanabe T, Uehira K, Amada S et al. Malignant mixed mullerian tumor of the Fallopian tube: report of two cases and review of literature. *Gynecol Onco* 1992; 47 (1): 114-24.
25. Weber AM, Hewett WF, Gajewski WH, Curry SL. Malignant mixed mullerian tumors of the Fallopian tube. *Gynecol Oncol* 1993; 50 (2): 239-43.
26. Horn LC, Werschnik C, Bilek K, Emmert C. Diagnosis and clinical management in malignant mullerian tumors of the Fallopian tube. A report of four cases and review of recent literature. *Arch Gynecol Obstet* 1996; 258(1): 47-53.
27. Noack F, Lange K, Lehmann V, Caselitz J, Merz H. Primary extranodal marginal zone B-cell lymphoma of the Fallopian tube. *Gynecol Oncol* 2002 Sep; 86(3): 384-6.
28. Robboy SJ, Bentley RC, Krigman H, Silverberg SG, Norris HJ, Zaino RJ. Synoptic reports in gynecologic pathology. *Int J Gynecol Pathol.* 1994 Apr;13(2):161-74.
29. Robboy, SJ.; Mutter, GL.; Shako-Levy, R.; Bean, SM.; Prat, J.; Bentley, RC.; Russell, P. Cutup-gross description and processing of specimens. In: Robboy, SJ.; Mutter, GL.; Prat, J.; Bentley, RC.; Russell, P.; Anderson, MC., editors. Robboy's pathology of the female reproductive tract. 2. Vol. Chapter 35. Churchill Livingstone; 2009. p. 989-991.
30. Pathology and Genetics Tumours of the Breast and Female Genital Organs. WHO Classification of Tumours, Edited by Tavassoéli, FA, Devilee P. F.IARC Press, 2003.
31. Sedlis A. Carcinoma of the fallopian tube. *Surg Clin North Am.* 1978;58:121-9.

## 6. Olnīcu vēzis

### 6.1. Stadiju klasifikācija

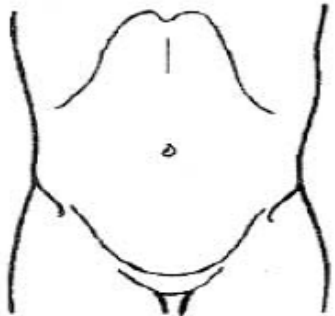
Stadiju klasifikācija primāram olnīcu vēzim ir aprakstīta 6.tabulā. Pirmreizēji noteiktā stadija un recidīvs ir jāatzīmē olnīcu vēža stadijas atzīmēšanas diagrammā (6.attēls). Kopā ar diagrammu pēc operācijas tiek atzīmēta audzēja izplatība audzēja izplatības noteikšanas protokolā (7.attēls). Diagrammas otrā pusē ir attēlota 6.tabula.

6.Tabula. Olnīcu vēža stadiju klasifikācija

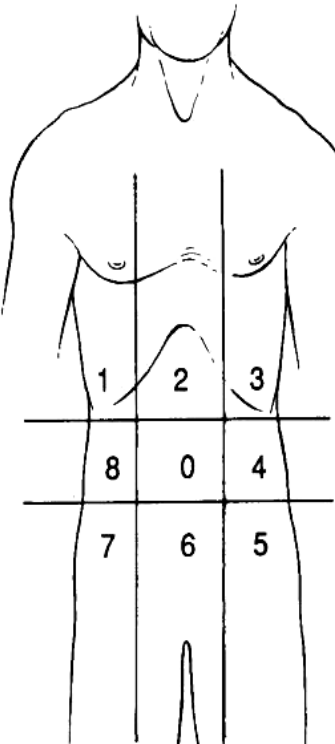
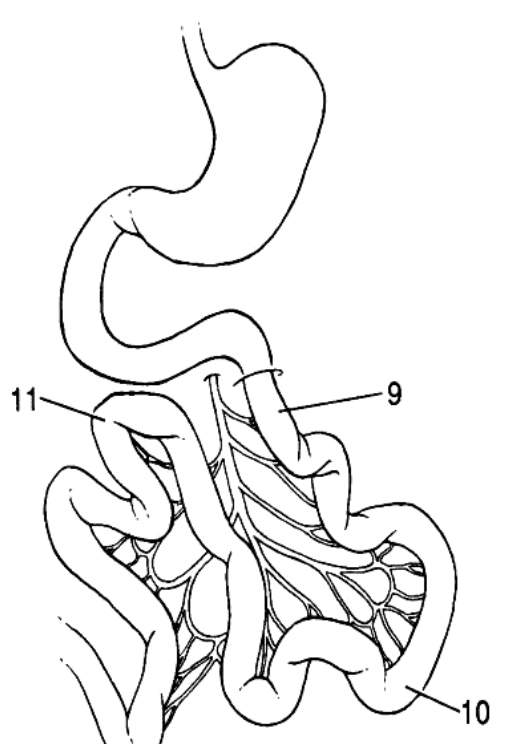
Stadija	Audzēja izplatība
I	Audzējs norobežots olnīcās
IA	Audzējs norobežots vienā olnīcā; nav ascīta ar malignām šūnām; nav audzēja uz olnīcas kapsulas virsmas, intakta kapsula
IB	Audzējs norobežots abās olnīcās; nav ascīta ar malignām šūnām; nav audzēja uz olnīcu kapsulu virsmas, intaktas kapsulas
IC*	Audzējs IA vai IB stadija, bet ar audzēja izplatību uz vienas vai abu olnīcu virsmām vai audzēja kapsulas/u ruptūru, vai ascītā ar malignām šūnām, vai pozitīvi peritoneālie skalojumi, kas satur malignas šūnas
II	Audzējs vienā vai abās olnīcās ar pāreju uz iegurņa orgāniem
III	Audzējs vienā vai abās olnīcās ar histoloģiski apstiprinātu audzēja izplatību ārpus mazā iegurņa un/vai pozitīviem limfmezgliem. Virspusējas metastāzes uz aknu virsmas tiek pieskaitītas III stadijai.
IIIA	Audzējs lokalizēts mazajā iegurņī, negatīvi limfmezgli, bet histoloģiski pierādīti mikroskopiski audzēja implanti vēdera dobuma vēderplēvē vai implanti tievo zarnu apzarņos vai taukplēvē
IIIB	Audzējs lokalizēts mazajā iegurņī, negatīvi limfmezgli, bet histoloģiski pierādīti audzēja implanti vēdera dobuma vēderplēvē vai implanti tievo zarnu apzarņos vai taukplēvē, kas nepārsniedz 2cm lielākajā diametrā
IIIC	Audzēja lokalizēts mazajā iegurņī, bet histoloģiski pierādītas audzēja metastāzes vēdera dobumā, kas pārsniedz 2cm lielākajā diametrā un/vai histoloģiski pierādītas metastāzes reproperitoneālajos limfmezglos
IV	Audzējs izejošs no vienas vai abām olnīcām ar attālām metastāzēm. Ja pleiras telpā ir izsvīdums, malignitāte ir jāpierāda vismaz citoloģiski. Metastāzes aknu parenhīmā atbilst IV stadijai.

\* Lai nākotnē varētu novērtēt dažādu faktoru ietekmi un slimības prognozi IC un IIC stadijas gadījumā, medicīniskajā dokumentācijā ir jāatzīmē, vai kapsulas ruptūra bija spontāna vai ķirurga izraisīta, kā arī to, vai malignās šūnas ir konstatētas ascītā vai peritoneālajos skalojumos.

6.Attēls. Olnīcu vēža stadijas atzīmēšanas un atlieku audzēja diagramma

<b>Olnīcu vēža stadijas atzīmēšanas diagramma datums</b>	Vārds, uzvārds _____ p.k. _____
 <p>Stadija _____                  Histoloģija _____</p> <p><input type="checkbox"/> jauns gadījums    <input type="checkbox"/> recidīvs</p>	<p>Atlieku audzēja (R) izmērs:                  0 – Nav atlieku audzēja                  1 – atlieku audzējs &lt; 1 cm                  2 – atlieku audzējs &gt; 1 cm</p> <p>Ģimenes anamnēze:  <input type="checkbox"/> Tikai olnīcas  <input type="checkbox"/> Olnīcas/ Krūts / Zarnas</p> <p>Jāatzīmē, ja ir vismaz 1 pirmās pakāpes vai 2 otrās pakāpes radniekiem</p>

7.Attēls. Audzēja izplatības noteikšanas protokols operācijas laikā.

	<p>Audzēja izmēri                  LS-0 Nav audzēja                  LS-1 &lt;0.5cm                  LS-2 0.5-5.0cm                  LS-3 &gt;5.0cm</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Kvadrants</th> <th>Izmērs</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>0: Centrālais</td><td>—</td></tr> <tr><td>1: Labais augšējais</td><td>—</td></tr> <tr><td>2: Epigastrijs</td><td>—</td></tr> <tr><td>3: Kreisais augšējais</td><td>—</td></tr> <tr><td>4: Kreisais flangs</td><td>—</td></tr> <tr><td>5: Kreisais apakšējais</td><td>—</td></tr> <tr><td>6: Ieguris</td><td>—</td></tr> <tr><td>7: Labais apakšējais</td><td>—</td></tr> <tr><td>8: Labais flangs</td><td>—</td></tr> <tr><td>9: Jejunum proks.daļa</td><td>—</td></tr> <tr><td>10: Jejunum dist.daļa</td><td>—</td></tr> <tr><td>11:Ileum proks.daļa</td><td>—</td></tr> <tr><td>12: Ileum dist.daļa</td><td>—</td></tr> </tbody> </table>	Kvadrants	Izmērs	0: Centrālais	—	1: Labais augšējais	—	2: Epigastrijs	—	3: Kreisais augšējais	—	4: Kreisais flangs	—	5: Kreisais apakšējais	—	6: Ieguris	—	7: Labais apakšējais	—	8: Labais flangs	—	9: Jejunum proks.daļa	—	10: Jejunum dist.daļa	—	11:Ileum proks.daļa	—	12: Ileum dist.daļa	—	
Kvadrants	Izmērs																													
0: Centrālais	—																													
1: Labais augšējais	—																													
2: Epigastrijs	—																													
3: Kreisais augšējais	—																													
4: Kreisais flangs	—																													
5: Kreisais apakšējais	—																													
6: Ieguris	—																													
7: Labais apakšējais	—																													
8: Labais flangs	—																													
9: Jejunum proks.daļa	—																													
10: Jejunum dist.daļa	—																													
11:Ileum proks.daļa	—																													
12: Ileum dist.daļa	—																													
Peritoneālais vēža indekss PCI <input type="text"/>																														

### 6.1.1 Olnīcu vēža lokalizācija

#### 6.1.1.1 Primārā lokalizācija

Olnīcas ir ovālas formas pāru orgāns 2-4 cm diametrā, kas perifērijā ir piestiprinātas pie dzemdes platās saites un ar *lig.infundibulopelvicum* pie iegurņa sienas.

#### 6.1.1.2 Limfas drenāža

Limfas drenēšanās notiek pa *lig.ovarii proprium*, *lig.suspensorium ovarii* un *lig.teres uteri* limfātiskajiem vadiem un ārējiem iliakālajiem papildus vadiem uz ārējiem iliakālajiem, kopējiem iliakālajiem, presakrālajiem, para-aortālajiem un retos gadījumos uz cirkšņa limfmezgliem (1,5).

#### 6.1.1.3 Metastazēšanās vietas

Visbiežākā metastazēšanās vieta ir vēderplēve, lielā taukplēve, vēdera dobuma orgāni, diafragmas un aknu virsma. Tāpat bieži metastāzes ir novērojamas arī pleiras telpā. Metastazēšanās citās vietās ir sastopama salīdzinoši reti (1,5).

### 6.1.2 Klasifikācija

Lai gan ar datortomogrāfiju var precīzi konstatēt intraabdominālu audzēja izplatību, olnīcu vēža stadiju nosaka ķirurģiski. Lai noteiktu stadiju, ir jābūt histoloģiski verificētai saslimšanai. Ķirurģiskā atrade nosaka audzēja stadiju un līdz ar to arī pacienta prognozi (1,5,8).

Plaušu rentgenogramma ir izmantojams kā rutīnas izmeklējums pleiras metastāžu diagnostikā. Tā kā metastazēšanās ārpus pleirālās telpas un vēdera dobuma ir novērojamas reti, citi radioloģiski izmeklējumi nav indicēti, ja vien nav attiecīgas simptomātikas.

Seruma CA 125 koncentrācija ir izmantojama ķīmijterapijas efekta izvērtēšanai.

#### 6.1.2.1 Stadijas noteikšana

Ja pirmsoperācijas etapā ir aizdomas par malignitāti, ir jāveic laparotomija pa viduslīniju. Precīzai stadijas noteikšanai ir jāveic sekojošais (1,8):

- uzmanīga visas vēderplēves virsmas apskate
- 4 skalojumi no vēdera dobuma: zem diafragmas, labā un kreisā vēdera dobuma flanga un mazā iegurņa
- infrakoliska omentektomija
- selektīva iegurņa un para-aortālu limfmezglu limfadenektomija
- biopsija vai rezekcija no aizdomīgiem veidojumiem vai saaugumiem
- nejaušinātas biopsijas no neizmainītas vēderplēves, ieskaitot vēderplēves virsmu, kas atrodas labajā pusē zem diafragmas (1), no *plica vesicouterinae* (2), no vēderplēves, kas atrodas Duglasa dobumā (3), labās un kreisās puses vēdera dobuma flangiem (4,5) un abu pušu iegurņa sānu sienām (6,7)
- totāla abdomināla histerektomija ar abpusēju adneksektomiju
- apendektomija mucinozas audzēja morfoloģijas gadījumā

### 6.1.2.2 Patoloģiskās stadijas noteikšana

Stadija tiek noteikta pēc operācijas materiāla histoloģiskas izanalizēšanas, kas ir iegūts veicot iepriekš uzskaitītās procedūras. Gadījumos, kad ir aizdomas par audzēja izplatību ārpus pleirālās telpas vai vēdera dobuma, ir nepieciešams no aizdomīgās vietas iegūt vismaz biopsiju histoloģiskai verifikācijai (1,8).

### 6.1.3 Morfoloģiskā klasifikācija

Lielākā daļa ļaundabīgo olnīcu audzēju ir epiteliālas izcelsmes. Tiek rekomendēts epiteliālos audzējus iedalīt atbilstoši PVO rekomendācijām (2).

Epiteliālie audzēji tiek klasificēti sekojoši:

- Serozi
- Mucinozi
- Endometroidi
- Gaiššūnu
- Brennera audzēji
- Nediferencētas karcinomas (šīs ir epiteliālas karcinomas, bet pārāk vāji diferencētas, lai varētu pieskaitīt pie kādas no uzskaitītajiem morfoloģiskajiem tipiem)
- Jaukti epiteliālie audzēji (šie audzēji satur vairākus morfoloģiskos audzēju veidus)
- Gadījumi ar intraperitoneālām karcinomām, kad olnīcās ir novērojamas identiskas izmaiņas tām, kādas ir novērojamas vēdera dobumā, ir klasificējami kā primāras peritoneālas karcinomas.

*Primāru peritoneālu karcinomu diagnostiskie kritēriji (60):*

Makroskopiski operācijas laikā:

- normāla izmēra olnīcas,
- audzēja masas vēdera dobumā,
- lielākā audzēja masa vienā vai vairākās vietās ārpus olnīcām, kā arī uz jebkuras no olnīcu virsmām

Mikroskopiskie kritēriji:

- nav audzēja uz olnīcu virsmas vai audzējs norobežots tikai olnīcas virsmā;
- audzējs mazāks par 5 mm diametrā uz olnīcu virsmas;
- audzējs mazāks kā  $5 \times 5$  mm olnīcas stromā ar vai bez audzēja izplatības uz olnīcu virsmas

Epiteliālie olnīcu audzēji tiek sīkāk iedalīti atbilstoši audzēja diferenciācijai. Tas ir būtiski, jo audzēja diferenciācija korelē ar pacienšu prognozi. Audzēja diferenciāciju nepiemēro ne-epiteliālo audzēju gadījumā.

### *Histoloģiskā diferenciacija (Grade)*

- Gx – diferenciaciju nevar noteikt;
- G1 – augstu diferencēta;
- G2 – vidēji diferencēta;
- G3 – vāji vai nediferencēta.

### **6.2 Ievads**

Ļaundabīgie olnīcu audzēji ir novērojami visu vecumu sievietēm. Biežāk sastopamie morfoloģiskie audzēju tipi sastopami dažādās vecuma grupās. Sievietēm, jaunākām par 20 gadiem, visbiežāk ir sastopami embrionālā attīstības perioda audzēji.

Epiteliālie olnīcu audzēji visbiežāk ir sastopami sievietēm pēc 50 gadu vecuma.

Latvijā vidēji gadā tiek konstatēti 300 jauni ļaundabīgo olnīcu audzēju gadījumi un vidēji 200 sievietes katru gadu mirst šīs saslimšanas dēļ.

Olnīcu vēža incidence palielinās sieviešu grupā pēc 40 gadu vecuma, sasniedzot maksimumu 60-64 gadu vecumā. Zināmie olnīcu vēža riska faktori ir saistīti ar sievietes reproduktīvo anamnēzi un ģenētisko pārmantojamību. Sievietēm, kurām nav bērnu, ir divreiz lielāks olnīcu vēža risks. Augstāks risks ir ticis saistīts arī sievietēm ar mazu grūtniecību skaitu. Savukārt agrīna pirmā grūtniecība, agrīna menopauze un orālās kontracepcijas lietošana tiek saistīti ar samazinātu olnīcu vēža risku (1).

Epiteliāls olnīcu vēzis ir saslimšana, kas rodas no vienas atsevišķas šūnas vairāk kā 90% gadījumu. Lai olnīcu epitēlija šūna transformētos ļaundabīgā šūnā, ir jānotiek vairākām mutācijām. Atkārtotas olnīcu virsmas epitēlija ruptūras ovulācijas laikā veicina sporādiskas ģenētiskās mutācijas rašanos.

Pārmantotie ģenētiskie faktori ir sastopami aptuveni 5-10% no visām olnīcu vēža pacientēm. Līdz šim atklātie sindromi(6-7):

1. Krūts-olnīcu vēža pārmantotais sindroms, kas ir saistīts ar pārmantotu mutāciju BRCA1 un BRCA2 gēnos (tas ietver arī Lokalizācijas specifisko olnīcu vēža sindromu);
2. Linča sindroma 2.tips, kas ietver arī resnās zarnas, krūts, endometrija un prostatas vēzi.

### **6.3 Skrīnings**

Līdz šim brīdim nav atklātas izmaksu efektīvas skrīninga programmas olnīcu vēža diagnostikai. Pētījumos analizētā iegurņa izmeklēšana, Ca125 noteikšana serumā un mazā iegurņa ultrasonogrāfija nav pietiekami jutīgi un specifiski izmeklējumi sievietēm vispārējā populācijā. Pacientēm ar olnīcu vēzi ģimenes anamnēzē, īpaši augstāk aprakstītajiem sindromiem, būtu jārekomendē ģenētiska konsultācija risku izvērtēšanai un nepieciešamības gadījumā jāiesaista prospektīvā skrīninga pētījumā.

Šobrīd nav skrīninga pētījumu ne-epiteliālu olnīcu audzēju diagnostikai.



## 6.4 Diagnostika

Ārstēšanas rezultāts ir tieši saistīts ar agrīnu saslimšanas diagnostiku, kaut arī agrīna olnīcu vēža diagnostika aizvien ir problemātiska.

Robežvarianta audzēji visbiežāk ir sastopami perimenopauzālajā periodā.

Jaunākām pacientēm obligāti būtu jānosaka horioniskais gonadotropīns un alfa fetoproteīns, lai izslēgtu embrionālā attīstības perioda audzēju.

Epiteliāli olnīcu audzēji agrīnās stadijās parasti nerada klīnisku simptomātiku (8,9). Aptuveni divas trešdaļas no visiem ļaundabīgiem epiteliālajiem olnīcu audzējiem tiek diagnosticēti slimības III un IV stadijā. Simptomi, kas parādās olnīcu vēža gadījumā ir sāpes vai diskomforts vēdera lejasdaļā, menstruālā cikla traucējumi, dispeptiskas sūdzības vai citas neizteiktas gastrointestinālas sūdzības. Parasti minētās sūdzības parādās dažas nedēļas pirms slimības diagnosticēšanas. Šī iemesla dēļ klīnicistiem ir jābūt ļoti uzmanīgiem, izmeklējot sievieti vecumā no 40 līdz 69 gadiem ar minēto simptomātiku.

Slimībai progresējot ascīts, vēdera palielināšanās un diskomforta sajūta palielinās un var izpausties arī ar elpošanas grūtībām palielinātā intraabdominālā spiediena vai transudāta veidošanās pleiras telpā dēļ. Asiņošana no dzimumceļiem ir reta slimības izpausme.

Izmeklējot sievieti, būtiski ir izvērtēt ar olnīcu vēzi asociētos riska faktorus un izvērtēt ģimenes onkoloģisko anamnēzi.

Objektīvā izmeklēšana ietver fizikālu izmeklēšanu, ieskaitot krūšu izmeklēšanu, iegurņa un rektālu izmeklēšanu. Izmeklēšanas laikā parasti tiek paņemta iztriepe dzemdes kakla onkocitoloģiskai izmeklēšanai (1). Pirms ķirurģiskas iejaukšanās būtu nozīmējams krūšukurvja rentgens kā rutīnas izmeklējums plaušu un pleiras telpas metastāžu izslēgšanai.

Datortomogrāfija vēdera dobuma orgāniem un mazajam iegurnim ir veicama slimības izplatības izvērtēšanai, vai citas primārās audzēja lokalizācijas izslēgšanai.

Zarnu izmeklēšana ar bāriju vai kolonoskopija ir indicēta gadījumos, ja ir aizdomas par zarnu audzēju.

No audzēju marķieriem būtu nosakāmi Ca125 un CEA (karcinoembrionālais antigēns) (10).

Konstatējot augstu Ca125 koncentrāciju serumā, ar vislielāko varbūtību tiks konstatēts olnīcu vēzis.

Klīniski neskaidros gadījumos, kad ir diferenciāldiagnostiskas grūtības atšķirt labdabīgu no ļaundabīga olnīcu veidojuma, kad reproduktīvā vecuma sievietei veidojums olnīcu rajonā ir jādiferencē no endometroidas cistas vai iegurņa endometriozes, kā arī gadījumos ar augstu operatīvo risku, papildus ir nosakāma seruma HE4 (sekretorais cilvēka *epididymis* proteīns 4) koncentrācija (61-65).

Atsevišķos gadījumos izmeklēšanas gaitā būtu veicama mamogrāfija, ja ir aizdomas par primāru krūts vēzi.

#### *6.4.1 Laparatomija stadijas noteikšanai un terapijai*

Epiteliālo audzēju prognoze ir atkarīga no sekojošiem faktoriem (1,11):

- Stadijas audzēja diagnosticēšanas brīdī;
- Histoloģiskā apakštipa un audzēja diferenciacijas;
- Atlieku audzēja izmēra.

Prognostiski nozīmīgākie no minētajiem ir stadija un atlieku audzējs. Ķirurģiska stadijas noteikšana ir būtiskākā, uzsākot ārstēšanu. Pēc viduslīnijas laparatomijas iegūtais vēdera dobuma šķidrums ir nosūtāms citoloģiskai izmeklēšanai. Ja laparatomijas laikā vēdera dobumā netiek konstatēts brīvs šķidrums, ir jāveic skalojumi, kas pēc tam ir jānosūta citoloģiskai izmeklēšanai.

Operācija ir jāturpina ar uzmanīgu orgānu izpalpēšanu un peritoneālo virsmu apskati. Ja operācijas laikā tiek konstatētas aizdomīgas vietas, no tām ir jāiegūst biopsija. Tāpat ir jāpaņem nejaušas biopsijas no urīnpūšļa projekcijas vietas, Duglusa dobuma mugurējās sienas, abiem vēdera dobuma sānu flangiem, abām zemdiafragmas virsmām un abām iegurņa sānu sienām.

Ja primārais audzējs ir lokalizēts tikai olnīcā, tā uzmanīgi ir jāizmeklē, lai izslēgtu kapsulas ruptūru. Visas redzamās audzēja masas ir jācenšas rezecēt, ko parasti veic pēc totālas histerektomijas ar piedēkļiem. Operācijas apjoms paredz lielās taukplēves rezekciju, iegurņa un para-aortālo limfmezglu rezekciju. Limfadenektomija olnīcu vēža gadījumā ļauj noteikt precīzu audzēja stadiju agrīnu stadiju gadījumā un veikt optimālu citoredukciju vēlīnu stadiju gadījumā.

Jaunākām sievietēm svarīgs ir reproduktīvās funkcijas aspekts. Šajos gadījumos ir nepieciešams izrunāties ar pacientu, izskaidrot slimības prognozi atkarībā no audzēja izplatības un ņemt vērā pacientes vēlmes; ir pieļaujamas arī reproduktīvo funkciju saudzējošas operācijas, iepriekš saņemot rakstisku piekrišanu no pacientes par potenciālajiem riskiem (12).

Konservatīva ķirurģiska ārstēšana paredz:

- Visu augstāk minēto diagnostisko manipulāciju veikšanu, kas minētas iepriekš, izņemot totālu histerektomiju ar abpusēju dzemdes piedēkļu rezekciju.
- Gadījumos ar vienpusēju audzēju un neskartu audzēja kapsulu (stadija IA), ir jāveic uzmanīga otras olnīcas apskate un citoloģisko nospiedumu paņemšana bez biopsijas veikšanas.

### **6.5 Klīniski praktiskās vadlīnijas**

#### *6.5.1 Reproductīvā vecuma sieviešu ārstēšana ar aizdomām par ļaundabīgu olnīcu audzēju*

Lēmumu par ķirurģisku iejaukšanos sievietēm ar veidojumu mazajā iegurnī pieņem, balstoties uz klīnisko ainu. Vēl salīdzinoši nesen bija ierobežotas taktikas iespējas šādās klīniskajās situācijās. Visbiežāk tika veikta laparatomija, audzēja novērtēšana un rezecēšana vai regulāra ultrasonogrāfiskā novērošana. Sasniegumi laparoskopijā sniedz papildus iespējas diagnostikai un potenciālajai ārstēšanai.

Ja ir izteiktas aizdomas par veidojuma malignitāti, ir jāveic laparotomija.

Laparoskopijai priekšroka ir dodama gadījumos, kad jaunai pacientei ir aizdomas par labdabīgu olnīcu veidojumu, kad audzēju marķieri, ieskaitot horiongonadotropīnu un alfafetoproteīnu, ir normas robežās.

Sekojoši faktori norāda uz malignitāti un ir izmantojami klīniskajā novērtēšanā:

- Pacientes vecums (jaunai sievietei pastāv augsts risks embrionālā attīstības perioda audzējam, vecākai sievietei - olnīcu vēzim)
- Abpusēji olnīcu audzēji
- Ierobežots audzēja kustīgums
- Ascīts
- Ultrasonogrāfiski konstatētas pazīmes, kas norāda uz paaugstinātu malignitātes risku
- Datortomogrāfijā konstatēti palielināti limfmezgli
- Paaugstināti audzēju marķieri

#### 6.5.2 Olnīcu vēža ārstēšana

##### 6.5.2.1 Agrīnā stadijā

Aptuveni ¼ daļā gadījumu olnīcu vēzis tiek diagnosticēts I vai II stadijā. Šīm pacientēm ļoti būtiski ir precīzi noteikt audzēja stadiju, veicot citoloģiskos skalojumus, nejaušinātas biopsijas un retroperitoneālu limfadenektomiju.

Pacientēm, kuras vēlas saglabāt reproduktīvo funkciju ar norobežotu audzēju vienā olnīcā, otras puses neizmainītās olnīcas biopsija netiek rekomendēta, jo šī manipulācija var ietekmēt reproduktīvo funkciju.

Olnīcu vēža pacienšu prognoze IA un IB stadijas gadījumā ar G1 cistadenokarcinomu, kurām ir veikta adekvāta stadijas noteikšana, ir ļoti laba. Šīm pacientēm adjuvanta ķīmijterapija nav indicēta. Pacientēm ar G2 un G3 audzēja diferenciāciju un IC stadijas gadījumā adjuvanta ķīmijterapija, balstīta uz platīna preparātiem, ir kā izvēles ārstēšanas metode, taču dati par šādas terapijas efektivitāti ir pretrunīgi (13).

Visām pacientēm slimības II stadijā ir jāsaņem adjuvanta ķīmijterapija. Arī šajā klīniskajā situācijā ir pretrunīgi dati par nepieciešamo ķīmijterapijas ciklu skaitu, bet parasti tiek nozīmēti 3-6 kursi (14-15).

#### **Pierādījumu līmenis A**

##### 6.5.2.2 Vēlīnās stadijas

Trīs ceturtdaļas no visām olnīcu vēža pacientēm tiek atklātas slimības III un IV stadijā. Vēlīnu olnīcu vēža stadiju gadījumā bieži ir novērojama simptomātika intraabdominālas audzēja izplatības dēļ. Plaša audzēja izplatība pa vēdera dobumu var ietekmēt pacientes vispārējo stāvokli un piemērotību ķirurģiskai ārstēšanai.

Viens no būtiskākajiem prognostiskajiem indikatoriem pacientēm ar olnīcu vēzi vēlīnā stadijā ir atlieku audzēja lielums. Tāpēc visām pacientēm, kuru veselības stāvoklis ļauj veikt ķirurģisku ārstēšanu, pirmās operācijas laikā ir nepieciešams panākt optimālu citoredukciju (1,11,16).

Sistemātiska iegurnā un para-aortāla limfadenektomija neuzlabo pacientes dzīvildzi, ja salīdzina tikai ar palielinātu limfmezglu rezekciju, lai arī veicot sistemātisku limfadenektomiju ir novērots nedaudz garāks no slimības brīvais intervāls (17).

### **Pierādījumu līmenis A**

Atsevišķām pacientēm, kurām pirmās operācijas laikā nav veikta optimāla citoredukcija, atkārtota operācija var tikt veikta pēc 3 ķīmijterapijas kursiem (1,18). Šāda taktika var tikt piemērota pacientēm, kuru fiziskais stāvoklis neļauj dotajā brīdī veikt ķirurģisku ārstēšanu.

Pacientēm pēc citoreduktīvas operācijas ir jāsaņem adjuvanta ķīmijterapija (1,19). Sistēmiska, kombinēta ķīmijterapija ar paklitakselu vai docetakselu kopā ar karboplatīnu ir pirmā izvēle. Docetakselam ir labvēlīgāks neirotoksicitātes profils attiecībā pret paklitakselu (20).

Pēc 6 ķīmijterapijas kursu saņemšanas, uzturošās ķīmijterapijas gadījumā ar paklitakselu ir novērots ilgstošāks no slimības brīvais intervāls, bet nav novērota būtiska efekta kopējās dzīvildzes pagarināšanā (21).

Šāda uzturošā ķīmijterapija ir nozīmējama gadījumos, kad pacientei ir novērota pilnīga atbildes reakcija un kad paciente izprot šīs terapijas mērķi un apzinās iespējamo toksicitātes risku.

Intraperitoneālās ķīmijterapijas nozīme joprojām ir pretrunīga. Nesen veiktā pētījumā, salīdzinot intravenozi ievadītu paklitakselu ar cisplatīnu pret intravenozi ievadītu paklitakselu ar intraperitoneāli ievadītu cisplatīnu un paklitakselu, pacientēm ar olnīcu vēzi III stadijā vai primāru peritoneālu karcinomu ar atlieku audzēju mazāku par 1 cm diametrā, tikai 42% pacienšu intraperitoneālās ķīmijterapijas grupā pabeidza 6 ķīmijterapijas kursus (22). Sievietēm intraperitoneālās ķīmijterapijas grupā tika novērots pagarināts no slimības brīvais intervāls par 5.5 mēnešiem (23.8 pret 18.3 mēneši;  $p = 0.05$ ) un pagarināta kopējā dzīvildze par 15.9 mēnešiem (65.6 pret 49.7 mēnešiem;  $p = 0.03$ ). Pētījumi attiecībā uz intraperitoneālo ķīmijterapiju šobrīd turpinās. Pretrunas ir attiecībā uz paaugstināto toksicitāti un ar katetru saistītajām komplikācijām.

### **Pierādījumu līmenis A**

#### *6.5.2.4 Atkārtota jeb „Second-look” laparotomija*

Atkārtota laparotomija vai laparoskopija tiek veikta pacientēm, kurām nav klīnisku pazīmju par audzēju pēc ķīmijterapijas saņemšanas. Tā tiek veikta ar mērķi, lai novērtētu ķīmijterapijas efektu. Ir pierādīts, ka „second-look” laparotomijai nav ietekmes uz pacienta dzīvildzi, bet iegūtā informācija cieši korelē ar sekojošo iznākumu (23,24).

### **Pierādījumu līmenis C**

#### 6.5.2.5 Sekundāra citoredukcija

Sekundāra citoredukcija var tikt pielietota kā citoreduktīva procedūra pēc pirmās līnijas ķīmijterapijas saņemšanas. Retrospektīvos pētījumos ir pierādīts, ka būtiski tiek uzlabota ārstēšana, ja tiek rezecētas visas makroskopiski redzamās audzēja masas. Pacientēm ar slimības brīvo intervālu > 24 mēnešiem ir novērots vislielākais terapeitiskais ieguvums (25,26).

#### **Pierādījumu līmenis C**

#### 6.5.2.6 Novērošana

Nav pierādījumu tam, ka intensīva asimptomātisku pacienšu novērošana pagarina pacienšu dzīvildzi vai uzlabo dzīves kvalitāti. Tomēr pacientēm ar agrīna recidīva diagnosticēšanu pēc ilgstoša remisijas perioda ir novērojams vislabākais terapeitiskais efekts.

Novērošanai ir sekojoši mērķi:

- Atbildes reakcijas novērtēšanai uz ķīmijterapiju;
- Agrīna ārstēšanas komplikāciju atpazīšana un tūlītēja ārstēšana, ieskaitot psiholoģiskās problēmas;
- Agrīna slimības recidīva vai persistējošas slimības konstatēšana;
- Datu vākšana attiecībā uz ārstēšanas efektivitāti un komplikācijas, kas saistītas ar konkrēto ārstēšanu;
- Veicināt pacienšu iesaistīšanos krūts vēža skrīninga programmā, īpaši tas attiecas uz jaunām pacientēm, tāpat veicināt pacienšu iesaistīšanos dzemdes kakla skrīningā, ja ir pielietota konservatīva ārstēšana.

Pacienšu novērošanu veic onkoloģijas ginekologs.

Pirmā gada laikā paciente ir jānovēro reizi 3 mēnešos, 2. un 3. gada laikā reizi 4 mēnešos un 4. un 5.gadā reizi 6 mēnešos. Pēc piektā gada jānovērojas vienu reizi gadā.

Katrā vizītē ir jāievāc anamnēze, jāveic vispusīga fizikāla izmeklēšana, ieskaitot krūšu, iegurņa un rektālu izmeklēšanu. Tāpat katras vizītes laikā ir jākontrolē Ca125 koncentrācija serumā.

Šobrīd nav skaidru pierādījumu par šādas novērošanas ietekmi uz dzīvildzi (10). Tādi radioloģiskie izmeklējumi kā iegurņa ultrasonogrāfija, datortomogrāfija, magnētiskā rezonanse un pozitronu emisijas tomogrāfija ir veicama tikai gadījumos, kad klīniski vai bioķīmiski ir aizdomas par slimības recidīvu.

#### **Pierādījumu līmenis C**

Visām pacientēm ar saglabātu dzemdes kaklu ir jāveic dzemdes kakla onkocitoloģiska izmeklēšana.

Visām augstāk minētajām pacientēm katru gadu ir jāveic mamogrāfija, sākot no 40 gadu vecuma. Mamogrāfija reizi gadā ir veicama vēl jaunākām pacientēm ar sliktu ģimenes anamnēzi attiecībā pret krūts vēzi.

#### **Pierādījumu līmenis A**

#### 6.5.2.7 Ķīmijterapija olnīcu vēža recidīva gadījumā

Lielākajā daļā gadījumu pacientēm ar olnīcu vēzi novēro slimības recidīvu. Recidīvs, kas rodas vismaz 6 mēnešu pēc pēdējā ķīmijterapijas kursa saņemšanas, tiek uzskatīts par platīna jutīgu. Par rezistentiem tiek uzskatīti audzēji, kas recidivē 6 mēnešu laikā kopš pēdējā ķīmijterapijas kursa (28). Pētījumos ir pierādīts, ka garāks no slimības brīvais intervāls korelē ar augstāku ķīmijterapijas efektivitāti, atkārtoti nozīmējot platīna preparātus vai izmantojot citus ķīmijterapijas preparātus (29).

Pacientēm, kas bija platīna jutīgas, ICON 4 pētījums uzrādīja labākus rezultātus kopējās dzīvildzes un no slimības brīvā intervāla aspektā, terapijā nozīmējot karboplatīnu ar taksolu salīdzinājumā ar pacientēm, kuras saņēma tikai karboplatīnu (30).

#### **Pierādījumu līmenis A**

Pacientēm ar neirotoksicitāti gemcitabīns vai liposomālais doksorubicīns var tikt izmantots taksola aizvietošanai (31-32).

#### **Pierādījumu līmenis A**

Gadījumos, kad audzējs ir nejūtīgs uz platīna ķīmijterapiju, ir jānozīmē ķīmijterapija, kas nav balstīta uz platīna preparātiem, kā arī šīs pacientes ir jāiesaista klīniskajos pētījumos. Šajos gadījumos var nozīmēt sekojošus ķīmijterapijas preparātus: liposomālo doksorubicīnu, topotekānu, etopozīdu un gemcitabīnu (29,33-37). Audzēju jutīgums šajos gadījumos ir robežās starp 10-15%, terapijā izmantojot atsevišķus preparātus vai to kombināciju. Ņemot vērā pētījumu trūkumu par dzīves kvalitāti un paliatīvo indeksu pacientēm, kas tiek ārstētas ar paliatīvu ķīmijterapiju, nav iespējams rekomendēt vienu vai otru ārstēšanas režīmu. Pacientēm ar nejūtīgu audzēju uz ķīmijterapiju ir uzmanīgi jānovērtē fizikālais un mentālais stāvoklis. Ļoti svarīgi ir laicīgi atklāt un ārstēt patoloģijas, kas var būtiski ietekmēt turpmāko pacienšu dzīves kvalitāti. Šīs patoloģijas ietver ģeneralizētu infekciju, zarnu obstrukciju, ascītu, šķidrums pleiras telpā, kā arī neparastas metastazēšanās vietas, piemēram, smadzenēs, aknās vai kaulos.

Apgrūtinoša var būt asimptomātisku pacienšu kurēšana ar audzēja recidīvu, kas konstatēts bioķīmiski. Šajos gadījumos var turpināt pacienšu novērošanu, kā arī terapijā var nozīmēt tamoksifēnu (38).

Ir būtiski, lai paciente saprastu, ka atbildes reakcija uz ķīmijterapiju nav tieši salīdzināma ar nozīmīgu dzīvildzes pagarināšanos. Bieži vien dzīves kvalitātes uzlabošana un normāla funkcionēšana kļūst par galveno terapijas mērķi.

Terapija, kas mazina pacienta dzīves kvalitāti vai ierobežo normālu funkcionēšanu, nav attaisnojama. Šo svarīgo lēmumu pieņemšanas brīdī būtiski ir diskusijā iesaistīt arī pacientes radniekus.

#### **Pierādījumu līmenis C**

#### 6.5.3 Epiteliālas izcelsmes robežvarianta audzēja ārstēšana

Salīdzinot ar maligniem audzējiem, robežvarianta audzēji biežāk ir novērojami jaunākām sievietēm. Šie audzēji sastāda 15% no visiem ļaundabīgajiem epiteliālajiem audzējiem. Gandrīz 75% no šiem audzējiem ir konstatējami I stadijā.

Robežvarianta audzēja gadījumā:

- Diagnozi apstiprina, balstoties uz primāro audzēju;
- Ir nepieciešama visa audzēja izmeklēšana, lai izslēgtu blakus esošu invazīvu audzēju;
- Prognoze šo audzēju gadījumā ir ļoti laba ar 10 gadu dzīvildzi 95% gadījumu;
- Veidojumi, kuriem piemīt dažas ļaundabīgiem audzējiem raksturīgās īpašības, parasti ir ar lēnu gaitu;
- Reizēm tiek novērota spontāna peritoneālo implantu regresija;
- Agrīnu stadiju, serozas histoloģijas un gados jaunākām pacientēm prognoze ir labāka;
- Liels atlieku audzējs pēc primārās laparotomijas korelē ar sliktāku prognozi.

Nāves gadījumus robežvarianta audzēju gadījumā parasti izraisa komplikācijas – zarnu obstrukcija vai ārstēšanas izraisītas komplikācijas. Ļoti retos gadījumos ir novērojama audzēja maligna transformācija.

Ārstēšana tiek uzsākta ar ķirurģisku stadijas noteikšanu un citoredukciju. Pacientēm, kuras vēlas saglabāt reproduktīvo funkciju ar audzēju I stadijā, ir pieļaujama vienpusēja adnektomija pēc intraoperatīvas otras olnīcas apskates. Pacientēm ar vienu olnīcu vai abpusēji cistiski palielinātām olnīcām ir pieļaujama daļēja adnektomija, ja ir vēlme saglabāt reproduktīvo funkciju.

Visām citām pacientēm ir veicama totāla histerektomija ar abpusēju adnektomiju un maksimālu citoredukciju, ja slimība ir metastātiska. Pacientēm ar optimālu citoredukciju, neskatoties uz stadiju, adjuvanta ķīmijterapija nav indicēta. Tāpat ķīmijterapija nav indicēta metastātiska robežvarianta audzēja gadījumā, ja histoloģiski ir apstiprināts, ka metastāzes ir robežvarianta audzēji. Šajos gadījumos pacientes ir tikai jānovēro. Prospektīvos pētījumos nav pierādīta efekta no adjuvantas ķīmijterapijas.

Ķīmijterapija var sniegt pozitīvu efektu nelielai pacienšu daļai, kurām vēderplēvē vai taukplēvē ir konstatēti metastātiski implantī ar invazīvu augšanu. Ķīmijterapija būtu nozīmējama sievietēm ar robežvarianta audzēju, ja neilgi pēc primārās ārstēšanas konstatē slimības recidīvu. Iespējams, ka šīm pacientēm iepriekš nav ticis konstatēts invazīvs audzējs. Pacientēm ar lēnu audzēja recidīvu, īpaši pēc ilgāka laika, ir atkarojama citoreduktīva operācija un ķīmijterapija nozīmējama tikai gadījumos, ja ir atklāts invazīvs audzējs.

Pacienšu novērošana bez klīniskām pazīmēm par audzēja recidīvu ir tāda pati, kā pacientēm ar olnīcu vēzi, bet ir pieļaujama arī retāka novērošana. Ja operācijas laikā ir saglabāta kontralaterālā olnīca, vismaz reizi gadā tā ir jānovēro transvaginālajā ultrasonogrāfijā (1,39-41).

### **Pierādījumu līmenis C**

#### 6.5.4 Granulozo šūnu audzējs

Granulozo šūnu audzējs sastāda 70% no olnīcu stromālajiem audzējiem un 3-5 % no visiem olnīcu audzējiem. Ir sastopami divi granulozo šūnu audzēju tipi: juvenīlais un pieaugušo tips. Juvenīlajam tipam ir raksturīga palielināta estrogēnu producēšana, kas klīniski izpaužas kā priekšlaicīga dzimumnobriešana, savukārt pieaugušo tipa gadījumā tiek novērota asiņošana sievietēm menopauzē.

Audzējs parasti ir lēni augošs un simptomi ir labi pamanāmi, tāpēc lielākajā daļā gadījumu pacientes tiek diagnosticētas slimības I stadijā. Visaugstākā incidence ir novērojama pirmajā postmenopauzālajā dekādē. Šo audzēju raksturs ir līdzīgs robežvarianta audzējiem. Tie ir lēni augoši ar tendenci vēlīni recidivēt. Visbūtiskākais prognostiskais faktors ir slimības stadija diagnozes noteikšanas brīdī. Tāpat prognostiski nozīmīgi ir pacientes vecums, audzēja lielums un histoloģiskās īpatnības. Ja audzējs ir metastātisks, ir jāveic adekvāta citoredukcija. Ja paciente ir jauna un audzējs ir norobežots vienā olnīcā, ir pieļaujama konservatīva ārstēšana. Nav pierādījumu, ka adjuvanta ķīmijterapija vai staru terapija uzlabo ārstēšanas rezultātu salīdzinājumā ar vienu pašu ķirurģisku ārstēšanu pacientēm ar audzēju I stadijā. Tomēr atsevišķās klīnikās tiek nozīmēta adjuvantā ķīmijterapija slimības II un III stadijā (42). Šāda ārstēšanas taktika ir balstīta uz nelieliem pētījumiem. Novērošanu veic līdzīgi, kā olnīcu vēžu gadījumā. Agrīnai audzēja recidīva konstatēšanai serumā var kontrolēt inhibīna koncentrāciju.

#### **Pierādījumu līmenis C**

#### 6.5.5 Embrionālā attīstības perioda audzēji

##### 6.5.5.1 Ievads

Šī olnīcu audzēju grupa sastāv no dažādiem histoloģiskajiem audzēju tiptiem, kas ir radušies no primitīvām embrionālā attīstības perioda šūnām embrija gonādās. Ļaundabīgie embrionālā attīstības perioda audzēji sastāda nelielu daļu no visiem olnīcu audzējiem. Pirms sasniegumiem ķīmijterapijā, pacienšu prognoze šo audzēju gadījumā bija slikta. Pēdējo desmitgažu laikā līdz ar jaunu ķīmijterapijas režīmu ieviešanu praksē embrionālā attīstības perioda audzēji ir kļuvuši ļoti labi ārstējami.

##### 6.5.5.2 Simptomātika

Augstākā audzēju incidence ir novērojama sievietēm otrajā un trešajā dzīves dekādē. Bieži audzējs tiek atklāts, sataustot veidojumu vēdera dobumā jaunai sievietei, kas sūdzas par sāpēm vēderā.

Embrionālā attīstības perioda audzējiem ir raksturīgi sekojoši simptomi, sarindoti secībā pēc to sastopamības biežuma(1):

- Akūtas sāpes vēderā
- Ilgstošas sāpes vēderā
- Veidojums vēdera dobumā, kas nerada klīniskas izpausmes
- Asiņaini izdalījumi no dzimumceļiem
- Spiediena sajūta vēderā



### 6.5.5.3 Histoloģiskā klasifikācija

Embrionālā attīstības perioda audzēju klasifikācija ir svarīga, lai varētu spriest par pacientes prognozi un nepieciešamo ķīmijterapiju.

Embrionālā attīstības perioda audzēji tiek iedalītas sekojošās grupās (2):

- Germinogēnie audzēji
  - o Disgerminoma
- Negerminogēnie audzēji
  - o Embrionāla diferenciacija (teratomas)
    - Jaukta
    - Nobriedusi
    - Nenobriedusi
  - o Ārpus-embrija diferenciacija
    - Horionkarcinoma
    - Endodermālā sīnusa audzējs (dzeltenuma maisa audzējs)
    - Ārpus-embrija karcinoma

### 6.5.5.4 Diagnostika, stadijas noteikšana un ārstēšana

Embrionālā attīstības perioda audzēju stadija tiek noteikta tāpat kā olnīcu vēzim, bet ārstēšana nav atkarīga tikai no stadijas. Disgerminoma ir pielīdzināma seminomai sēklinieku audzēja gadījumā. Tas ir ļoti jutīgs uz ķīmijterapiju un staru terapiju. Ārstēšanas rezultāti ir labi neatkarīgi no audzēja stadijas.

Audzēja agresivitāte ir atkarīga no audzēja histoloģiskā veida. Visagresīvākie ir endodermālā sīnusa audzēji un horionkarcinomas. Tomēr tie ļoti labi reaģē uz ķīmijterapiju (43-47).

Tā kā ar ķīmijterapiju var izārstēt lielāko daļu pacientu, ieskaitot pacientes ar vēlīnām stadijām, parasti tiek pielietota konservatīva ķirurģiska ārstēšana. Konservatīva ķirurģiska ārstēšana paredz laparotomiju ar uzmanīgu apskati un biopsiju veikšanu no aizdomīgajām vietām ar minimālu citoredukciju, tādā veidā izvairoties no operācijas radītām komplikācijām. Dzemde un kontralaterālā olnīca ir jāatstāj neskarta, ja vien tās nav izmainītas. Otrās olnīcas ķīļveida biopsija nav indicēta, jo tādā veidā var tikt apdraudēta pacientes fertilitāte. Pacientēm, kurām tiek veikta konservatīva ķirurģiska ārstēšana saglabājot otru olnīcu, ir novērojami labi reproduktīvie rādītāji, neskatoties uz saņemto ķīmijterapiju. Literatūrā nav ziņojumu par dzemdību sarežģījumiem vai nelabvēlīgu ilgtermiņa ietekmi šo pacientu pēcnācējiem (48-51). Sekundārai ķirurģijai nav pierādīta efekta, ja vien pirmās operācijas laikā nav palicis atlieku audzējs vai teratomas elementi. Klīniskās vai radioloģiskās izmeklēšanas laikā konstatējot atlieku audzēju, ir nepieciešams veikt ķirurģisku atlieku masu rezekciju, jo audzējs var saturēt nobriedušu teratomu vai atlieku audzēju (52-54).

### 6.5.5.5 Disgerminomu adjuvanta terapija un novērošana

Pacientes ar audzēju IA stadijā pēc ķirurģiskas ārstēšanas var tikt novērotas. Nelielai pacientu daļai var rasties audzēja recidīvs, bet tās var veiksmīgi ārstēt recidīva

konstatēšanas brīdī (1). Pacientēm ar audzēja izplatību ārpus olnīcām ir nozīmējama adjuvanta ķīmijterapija. Staru terapija ir vienlīdz efektīva ar ķīmijterapiju, bet staru terapijas izraisītās kastrācijas dēļ priekšroka ir dodama ķīmijterapijai. Tas ir attiecināms uz pacientēm ar saglabātu olnīcu. Tomēr pacientēm, kurām ķīmijterapija ir kontrindicēta, var tikt pielietota staru terapija. Disgerminoma ir ļoti jutīgs audzējs uz ķīmijterapiju un ārstēšana ar ķīmijterapiju ļauj izārstēt lielāko daļu pacienšu pat ielaistas stadijas gadījumā.

Ja ir liels atlieku audzējs, bieži tiek pielietoti 3 līdz 4 ķīmijterapijas kursi pēc BEP (bleomicīns, etopozīds un cisplatīns) shēmas. BEP shēmas gadījumā retāk tiek novērots slimības recidīvs un ir nepieciešams īsāks ārstēšanas laiks.

Tā kā BEP shēma ir saistīta ar samazinātu slimības recidīvu biežumu un ķīmijterapija tiek saņemta īsāku laiku, tad tai ir dodama priekšroka attiecībā pret veco VAC shēmu, kas sastāvēja no vinkristīna, daktinomicīna un ciklofosfamīda (42-43). Citas ķīmijterapijas shēmas ietver kombinācijas ar ifosfamīdu un doksorubicīnu; vinblastīnu, ifosfamīdu un cisplatīnu; ciklofosfamīdu, doksorubicīnu un cisplatīnu un POMB-ACE, kas ir kombinācija no cisplatīna, vinkristīna, bleomicīna, metotreksāta, aktinomicīna D, ciklofosfamīda un etopozīda (55). Visas pacientes, kurām nav novērojama atbildes reakcija uz pirmās kārtas ķīmijterapiju, ir iekļaujamas klīniskajos pētījumos.

### **Pierādījumu līmenis B**

Visas pacientes ir jānovēro ik 1-2 mēnešus 1.gada laikā, ik 2 mēnešus 2.gada laikā, ik 3 mēnešus 3.gada laikā, ik 4 mēnešus 4.gada laikā, 2 reizes 5.gadā un pēc tam reizi gadā. Katras vizītes laikā ir jādokumentē medicīniskā informācija, jāveic fizikālā izmeklēšana, kā arī jānovērtē audzēja marķieri.

Bez audzēju marķieru izvērtēšanas ir svarīga arī radioloģiska pacienšu novērošana, īpaši tas ir attiecināms uz pacientēm, kurām sākotnēji audzēju marķieri nav bijuši paaugstināti. Datortomogrāfija ir veicama tikai nepieciešamības gadījumā. Pacientes, kas nesaņem ķīmijterapiju, ir novērojamas biežāk. 90% slimības recidīvu novērojami pirmajos 2 gados pēc ķīmijterapijas saņemšanas. Recidīva konstatēšanas brīdī pacientes var tikt veiksmīgi ārstētas (55).

### **Pierādījumu līmenis D**

#### *6.5.5.6 Pacienšu novērošana ar ne-germinogēno audzēju*

Šie audzēji ir veiksmīgi ārstējami ar ķīmijterapiju pat ielaistu stadiju gadījumā. Pacientēm ar slimības stadiju IA un vidējas diferenciācijas nobriedušu teratomu ir laba prognoze un tās ir tikai novērojamas pēc primāras konservatīvas ķirurģiskas ārstēšanas. Pacientēm IA stadijas gadījumā ar augsti diferencētu nobriedušu teratomu ir ļoti laba prognoze. Dati par adjuvantas ķīmijterapijas nepieciešamību šo pacienšu grupā ir pretrunīgi. Pārējām pacientēm ar lielāku slimības stadiju un zemāku diferenciāciju ir nozīmējama adjuvanta ķīmijterapija (55). Ne-germinogēno audzēju gadījumā ķīmijterapijā tiek nozīmēta EP vai BEP shēma.

Ja ir liela audzēja masa, bieži tiek nozīmēti 3-4 kombinētās ķīmijterapijas kursi ar 2 papildus kursiem pēc seroloģiski apstiprinātas remisijas. Pacientēm, kurām netiek novērota atbildes reakcija uz BEP shēmu, ir iespējams panākt ilgstošu remisiju, nozīmējot cisplatīnu, vinblastīnu un ifosfamīdu (45).

Pēc ķīmijterapijas saņemšanas pacientēm ar metastātiskām teratomām joprojām ir iespējams novērot reziduālus audzēja audus, kas sastāv no neskartām vēža šūnām. Šo audu apjoms mēdz palielināties, kas bieži liek veikt ķirurģisku iejaukšanos, lai precīzāk spētu kontrolēt audzēja simptomus. Visas pacientes, kurām nav atbildes reakcijas uz standarta ķīmijterapiju, ir kandidātes klīniskiem pētījumiem.

### **Pierādījumu līmenis B**

Lai monitorētu atbildi uz ārstēšanu, visām pacientēm būtu jānosaka laktātdehidrogenāzes (LDH), alfa-fetoproteīna (AFP) un beta hCG koncentrācija serumā.

Visām pacientēm kas saņem ķīmijterapiju, ir nepieciešama novērošana, fizikāla izmeklēšana un atbilstošā audzēju marķiera noteikšana. CT izmeklējums jāveic, ja pastāv klīniskās indikācijas. Recidīvu visbiežāk iespējams novērot pirmo divu gadu laikā pēc diagnozes noteikšanas (45,55)

### **Pierādījumu līmenis D**

#### *6.5.6 Olnīcas sarkoma*

Primāra olnīcas sarkoma ir reti sastopams olnīcu audzējs, kas visbiežāk tiek diagnosticēts pacientēm postmenopauzālā vecumā (55). Tomēr ir ļoti svarīgi uzstādīt precīzu diagnozi un diferencēt olnīcas sarkomu no citiem olnīcu primāriem audzējiem sakarā ar sliktu prognozi. Izšķir divu veidu sarkomas – jauktā tipa Millera vada audzējs ir biežākais no abiem un ir klasificējams gadījumos, kad audzēja audos atrodamas gan karcinomatozās, gan sarkomatozās komponentes (56). Tīras sarkomas ir sastopamas retāk. Tās var kategorizēt kā stromālo šūnu sarkomas, fibrosarkomas, leiomiosarkomas, neirofibrosarkomas, rabdiosarkomas, hondrosarkomas, angiosarkomas un liposarkomas. Pacientēm, kurām diagnosticēts audzējs agrīnākā stadijā, ir salīdzinoši ilgāka paredzamā dzīvildze nekā pacientēm ar audzēju vēlīnākā stadijā. Histoloģiskā apakštipa un atlieku audzēja prognostiskā vērtība joprojām ir strīdīga, taču ir pētījumi, kas norāda uz lielāka atlieku audzēja saistību ar īsāku paredzamo dzīvildzi.

Ir ziņojumi par dažādiem ķīmijterapijas režīmiem ar dažādiem terapeitiskajiem rezultātiem. Ķīmijterapijas režīmi ar platīna grupas preparātiem uzrāda labāku dzīvildzes iznākumu nekā ķīmijterapija bez platīna grupas preparātu pielietošanas. Taču kopējā prognoze joprojām šīm pacientēm saglabājas sliktā. Šī audzēja retā sastopamība neļauj uzsākt prospektīvus randomizētus pētījumus, lai izvērtētu dažādu ārstēšanas stratēģiju efektivitāti. Par spīti tam, ka nav pieejami konkrēti pētījumu dati, pacientēm ar olnīcas sarkomu tiek rekomendēts audzēja stadiju noteikt ķirurģiski, kā arī veikt optimālu citoredukciju, ja operācijas laikā tiek diagnosticēta metastātiskā slimība (57).

Tā kā nav pieejami pētījumi par adjuvanto ķīmijterapijas lietošanu olnīcas sarkomas gadījumā, pēcooperācijas periodā pacientēm ir jānozīmē ķīmijterapija ar platīna grupas preparātiem (55-57).

Novērošanas shēma olnīcas sarkomas gadījumā ir identiska kā pie epiteliālas izcelsmes olnīcu audzējiem. CA125 noteikšanas nozīme nav zināma.

### **Pierādījuma līmenis C**

### 6.5.7 Primāra olnīcas limfoma

Primāra olnīcas limfoma ir reti satopams olnīcas audzējs. Lielākā daļa limfomu, kas skar olnīcas, ir daļa no sistēmiskās saslimšanas. Ja tiek uzstādīta olnīcas limfomas diagnoze, ir nepieciešams izslēgt sistēmisku limfomas saslimšanu.

Olnīcas limfomas diagnostiskie kritēriji:

- Diagnozes uzstādīšanas brīdī olnīcas limfoma ir norobežota tikai olnīcas robežās un nav atrodama nekur ārpus olnīcas audiem. Olnīcas limfomas diagnoze var tikt izvērtēta arī gadījumos, ja izplatība ir novērojama pavadošajos limfmezglos, kā arī gadījumos, kad ir skaidri redzama infiltrācija tieši blakus olnīcai esošajos audos.
- Perifērajās asins analīzēs un kaulu smadzeņu trepanbiopsijā nav atrodamas izmainītas šūnas.
- Ja tomēr ir novērojamas limfomatozas struktūras citās organisma vietās attālināti no olnīcas, tad tās ir veidojušās vismaz ar vairāku mēnešu starpību kopš primārās lokalizācijas parādīšanās olnīcā.

Jaunākie pētījumi atspoguļo, ka labdabīgi limfoīdi audi ir atrodami vairāk kā 50% neizmainītu olnīcu. Tāpēc ir iespējama teorija, ka primāra olnīcas limfoma veidojas šo labdabīgu olnīcas audu agregātu malignas transformācijas rezultātā.

Primāra olnīcas limfoma metastazē kontralaterālā olnīcā, kā arī intraperitoneālajos audos. Diagnozes apstiprināšanai nepieciešama biopsija, kas pareizi fiksēta, lai varētu veikt atbilstošu un precīzu klasifikāciju. Tievās adatas aspirācijas biopsija nav izmantojama precīzai histoloģiskās diagnozes uzstādīšanai. Difūza lielšūnu ne-Hodžkina limfoma ir biežākais diagnosticētais apakštīps, taču sakarā ar primāras olnīcas limfomas reto sastopamību, ir grūti izdarīt secinājumus par biežākajiem apakštipiem.

Bērķita limfoma tās endēmiskās izplatības rajonos liek vērst uzmanību uz abpusēju olnīcu palielināšanos, kas ir otra biežākā atradne vienlaicīgi ar klīniskām izmaiņām žoklī.

Primāras olnīcu limfomas ārstēšana pēc ķirurģiskas ekscīzijas neatšķiras no limfomas ārstēšanas kā tādas. Tās pamatā ir sistēmiska ķīmijterapija atbilstoši histoloģiskajam apakštipam. Pacientes ar primāru olnīcu limfomu pēc ārstēšanas etapā jānovēro kopā ar hematologu.

Slimības prognoze ir laba un ir atkarīga no histoloģiskā tipa.

### 6.6 Patoloģiskais ziņojums (66-68)

Atbildē ir jābūt norādītam:

- 6.6.1. Nosūtītais preparāts / ķirurģiskā manipulācija ar vai bez limfadenektomijas, vai operācijas laikā ir notikusi audzēja ruptūra
- 6.6.2. Audzēja lokalizācija (labā olnīca, kreisā olnīca, audzēja lokalizācija uz olnīcas virsmas, parenhīmā vai citur)
- 6.6.3. Izmērs trijās dimensijās
- 6.6.4. Makroskopiskā izplatība

- 6.6.5. Histoloģiskais tips un diferenciācija (seroza, mucinoza, endometroīda, gaiššūnu, jauktas morfoloģijas, stromāls, embrionālā attīstības perioda audzējs vai cits)
- 6.6.6. Virsmas iesaiste (lokālizācija)
- 6.6.7. Robežvariānta audzējiem jāatzīmē, vai ir novērojamas mikropapilāras struktūras (%)
- 6.6.8. Robežvariānta audzējiem jānorāda, vai ir konstatēti implantīti norādot to lokālizāciju un morfoloģiju (epiteliāli, fibrozi, invazīvi, neinvazīvi)
- 6.6.9. Arteriāla, venoza vai limfātiska invāzija
- 6.6.10. Jānorāda, vai ir novērojama paralēli esoša labdabīga vai robežvariānta patoloģija
- 6.6.11. Saistība ar endometriozī (olnīcu, ārpus olnīcu)
- 6.6.12. Svarīgākie faktori – kapsulas, olnīcu virsmas iesaiste; pāreja uz dzemdi, olvadiem vai citiem iegurņa orgāniem; peritoneālo skalojumu rezultāts; vēderplēves un limfmezglu iesaiste; peritoneālo metastāžu izmērs
- 6.6.13. FIGO stadija
- 6.6.14. Izmeklēto un pozitīvo limfmezglu skaits no katra reģiona.

***Literatūras atsauces:***

1. DiSaia P, Creasman W. Epithelial Ovarian Cancer. *Clinical Gynecologic Oncology*. 6th Eds: 289- 350. Mosby 2002.
2. Scully RE. Tumors of the ovary and maldeveloped gonads, Fallopian tubes and broad ligaments. In: Young RH, Clements PB eds. *Atlas of tumor pathology*, 3rd series. Washington, DC. Armed Forces Institute of Pathology, 1996: 27
3. Shepherd JH: Revised FIGO staging for gynaecological cancer. *Br J Obstet Gynaecol* 1989; 96 (8): 889-92.
4. Ovary. In: American Joint Committee on Cancer: AJCC Cancer Staging Manual. Philadelphia, Pa: Lippincott-Raven Publishers, 5th ed., 1997, pp 201-206.
5. Burghardt E, Girardi F, Lahousen M, Tamussino K, Stettner H. Patterns of pelvic and paraaortic lymph node involvement in ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1991; 40 (2): 103-6.
6. Lynch HT, Watson P, Lynch JF, Conway TA, Fili M. Hereditary ovarian cancer. Heterogeneity in age at onset. *Cancer* 1993; 71 (2 Suppl): 573-81, 1993.
7. Struwing JP, Hartge P, Wacholder S, Baker SM, Berlin M, McAdams M et al. The risk of cancer associated with specific mutations of BRCA1 and BRCA2 among Ashkenazi Jews. *N Engl J Med* 1997; 336:1401-1408.

8. Bankhead CR, Kehoe ST, Austoker J. Symptoms associated with diagnosis of ovarian cancer. A systematic review *BJOG* 2005;112:857-865.
9. Lataifeh I, Marsden DE, Robertson G, Gebiski V, Hacker NF. Presenting symptoms of epithelial ovarian cancer. *Aust NZJ Obstet Gynecol* 2005;45:211-214.
10. Bast RC Jr, Xu FJ, Yu YH, Barnhill S, Zhang Z, Mills GB. CA 125: the past and the future. *Int J Biol Markers* 1998;13(4):179-87.
11. Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, Trimble EL, Montz FJ. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta analysis. *J Clin Oncol* 2002;20:1248-59.
12. Zanetta G, Chiari S, Rota S, Bratina G, Maneo A, Torri V et al. Conservative surgery for stage I ovarian carcinoma in women of childbearing age. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104 (9): 1030-5.
13. Trimbos JB, Vergote I, Bolis G, Vermorken JB, Mangioni C, Madronal C et al. Impact of adjuvant chemotherapy and surgical staging in early stage ovarian cancer. EORTC adjuvant chemotherapy in ovarian neoplasm trial. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:105-112.
14. Young RC, Walton LA, Ellenberg SS, Homesley HD, Wilbanks GD, Decker DG et al. Adjuvant therapy in stage I and stage II epithelial ovarian cancer. Results of two prospective randomized trials. *N Engl J Med* 1990; 322 (15): 1021-7.
15. Bell J, Brady M, Lage J, Look KY, Spirtos N, Walker J, Rose GS, Young RC. A Randomized Phase III Trial of Three versus Six Cycles of Carboplatin and Paclitaxel as Adjuvant Treatment in Early Stage Ovarian Epithelial Carcinoma: A Gynecologic Oncology Group Study. *Proceedings of 34th Annual Meeting of the Society of Gynecologic Oncologists* 2003: Abstract 1: 70.
16. Hacker NF, Berek JS, Lagasse LD, Nieberg RK, Elashoff RM. Primary cytoreductive surgery for epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1983;61:413-420.
17. Benedetti Panici P, Maggioni A, Hacker NF, Landoni F, Ackermann S, Campagnutta E. et al. Systematic aortic and pelvic lymphadenectomy versus resection of bulky nodes only in optimally debulked advanced ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:560-66.
18. van der Burg ME, van Lent M, Buyse M, Kobierska A, Colombo N, Favalli G et al. The effect of debulking surgery after induction chemotherapy on the prognosis in advanced epithelial ovarian cancer. Gynecological Cancer Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *N Engl J Med* 1995; 332 (10): 629-34.
19. Aabo K, Adams M, Adnitt P, Alberts DS, Athanazziou A, Barley V et al. Chemotherapy in advanced ovarian cancer: four systematic meta-analyses of individual patient data from 37 randomized trials. Advanced Ovarian Cancer Trialists' Group. *Br J Cancer* 1998; 78 (11): 1479-87.
20. Vasey PA, on behalf of the Scottish Gynaecological Cancer Trials Group, CRC Trials Unit Glasgow, UK. Survival and longer-term toxicity results of the SCOTROC study: docetaxel-carboplatin (DC) vs. paclitaxel-carboplatin (PC) in epithelial ovarian cancer (EOC). *ASCO Proceedings of the American Society of Clinical Oncology* 2002:Abstract 804.

21. McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF, Kucera PR, Partridge EE, Look KY 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): 1-6
22. Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L, Huang HQ, Baergen R, Lele S et al. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2006;354:34-43
23. Nicoletto MO, Tumolo S, Talamini R, et al.: Surgical second look in ovarian cancer: a randomized study in patients with laparoscopic complete remission--a Northeastern Oncology Cooperative Group-Ovarian Cancer Cooperative Group Study. *J Clin Oncol* 1997; 15 (3): 994-9.
24. Dowdy SC, Constantinou CL, Hartman LC, Keeney GL, Suman VJ, Hillman DW, et al. Long term follow-up of women with ovarian cancer after positive second-look laparotomy. *Gynecol Oncol* 2003;91:563-98.
25. Janicke F, Holscher M, Kuhn W, von Hugo R, Pache L, et al Radical surgical procedure improves survival time in patients with recurrent ovarian cancer. *Cancer* 1992;70:2129-36.
26. Tay EH, Grant PT, Gebiski V, Hacker NF. Secondary cytoreductive surgery for recurrent epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 2002;100:1359-62.
27. Hoskins WJ, Rubin SC, Dulaney E, et al.: Influence of secondary cytoreduction at the time of second-look laparotomy on the survival of patients with epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 1989; 34 (3): 365-71.
28. Markman M, Rothman R, Hakes T, Reichman B, Hoskins W, Rubin S et al. Secondline platinum therapy in patients with ovarian cancer previously treated with cisplatin. *J Clin Oncol* 1991; 9 (3): 389-93.
29. Markman M, Liu P Y, Wilczynski S, et al. Phase III Randomized Trial of 12 versus 3 Months of maintenance after Paclitaxel in Patients with Advanced Ovarian Cancer Complete Response to Platinum and Paclitaxel-Based Chemotherapy: A Southwest Oncology Group and Gynecologic Oncology Group Trial. *J Clin Oncol.* 2003; (13):2460-5.
30. Parmar MK, Ledermann JA, Colombo N, du Bois A, Delaloye JF, Kristensen GB, et al. Paclitaxel plus platinum-based chemotherapy versus conventional platinum-based chemotherapy in women with relapsed ovarian cancer: the ICON4/AGO-OVAR-2.2 trial. *Lancet* 2005;361:2099-2106.
31. Pfisterer J, Vergote I, du Bois A, Eisenhauer E; AGO-OVAR; NCIC CTG; EORTC GCG. Combination therapy with gemcitabine and carboplatin in recurrent ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2005 May-Jun;15 Suppl 1:36-41.
32. Pfisterer J, Ledermann JA. Management of platinum-sensitive recurrent ovarian cancer. *Semin Oncol.* 2006 Apr;33 (2 Suppl 6):S12-6.
33. Gordon AN, Fleagle JT, Guthrie D, Parkin DE, Gore ME, Lacave AJ. Recurrent epithelial ovarian carcinoma: a randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin versus topotecan. *J Clin Oncol* 2001; 19 (14): 3312-22.

34. Hoskins PJ, Swenerton KD: Oral etoposide is active against platinum-resistant epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol* 1994; 12 (1): 60-3.
35. Rose PG, Blessing JA, Mayer AR, et al.: Prolonged oral etoposide as second-line therapy for platinum-resistant and platinum-sensitive ovarian carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1998; 16 (2): 405-10.
36. Friedlander M, Millward MJ, Bell D, et al.: A phase II study of gemcitabine in platinum pre-treated patients with advanced epithelial ovarian cancer. *Ann Oncol* 1998; 9 (12): 1343-5.
37. Shapiro JD, Millward MJ, Rischin D, et al.: Activity of gemcitabine in patients with advanced ovarian cancer: responses seen following platinum and paclitaxel. *Gynecol Oncol* 1996; 63 (1): 89-93.
38. Hatch KD, Beecham JB, Blessing JA, Creasman WT. Responsiveness of patients with advanced ovarian carcinoma to tamoxifen. A Gynecologic Oncology Group study of second-line therapy in 105 patients. *Cancer* 1991; 68 (2): 269-71.
39. Kaern J, Tropé CG, Abeler VM: A retrospective study of 370 borderline tumors of the ovary treated at the Norwegian Radium Hospital from 1970 to 1982. A review of clinicopathologic features and treatment modalities. *Cancer* 1993; 71 (5): 1810-20.
40. Zanetta G, Rota S, Chiari S, Bonazzi C, Bratina G, Mangioni C. Behavior of borderline tumors with particular interest to persistence, recurrence, and progression to invasive carcinoma: a prospective study. *J Clin Oncol* 2001; 19 (10): 2658-64.
41. Tropé C, Kaern J, Vergote I, Kristensen G, Abeler V. Are borderline tumors of the ovary overtreated both surgically and systemically? A review of four prospective randomized trials including 253 patients with borderline tumors. *Gynecol Oncol* 1993; 51 (2): 236-43.
42. Schumer ST, Cannistra SA. Granulosa cell tumors of the ovary. *J Clin Oncol*. 2003; 21 (6): 1180-9.
43. Williams S, Blessing JA, Liao SY, Ball H, Hanjani P. Adjuvant therapy of ovarian germ cell tumors with cisplatin, etoposide, and bleomycin: a trial of the Gynecologic Oncology Group. *J Clin Oncol* 1994; 12 (4): 701-6.
44. Slayton RE, Park RC, Silverberg SG, Shingleton H, Creasman WT, Blessing JA. Vincristine, dactinomycin, and cyclophosphamide in the treatment of malignant germ cell tumors of the ovary. A Gynecologic Oncology Group Study (a final report). *Cancer* 1985; 56 (2): 243-8.
45. Gershenson DM. Update on malignant ovarian germ-cell tumors. *Cancer* 1993; 71 (4 suppl): 1581-90.
46. Gershenson DM, Morris M, Cangir A, Kavanagh JJ, Stringer CA, Edwards CL. Treatment of malignant germ cell tumors of the ovary with bleomycin, etoposide, and cisplatin. *J Clin Oncol* 1990; 8 (4): 715-20.
47. William SD, Blessing JA, DiSaia PJ, Major FJ, Ball HG 3rd, Liao SY. Second look laparotomy in ovarian germ cell tumors: the gynecologic oncology group experience. *Gynecol Oncol* 1994 Mar; 52 (3): 287-91.



48. Wu PC, Huang RL, Lang JH, Huang HF, Lian LJ, Tang MY. Treatment of malignant ovarian germ cell tumors with preservation of fertility: a report of 28 cases. *Gynecol Oncol* 1991; 40 (1): 2-6.
49. Zanetta G, Bonazzi C, Cantu M, Binidagger S, Locatelli A, Bratina G, Mangioni C. Survival and reproductive function after treatment of malignant germ cell ovarian tumors. *J Clin Oncol* 2001; 19(4):1015-20.
50. Casey AC, Bhodauria S, Shapter A, Nieberg R, Berek JS, Farias-Eisner R. Dysgerminoma: the role of conservative surgery. *Gynecol Oncol* 1996; 63(3):352-7.
51. Low JJ, Perrin LC, Crandon AJ, Hacker NF. Conservative surgery to preserve ovarian function in patients with malignant germ cell tumors: a review of 74 cases. *Cancer* 2000;89:391-398.
52. Gershenson DM: The obsolescence of second-look laparotomy in the management of malignant ovarian germ cell tumors. *Gynecol Oncol* 1994; 52 (3): 283-5.
53. Williams SD, Blessing JA, Hatch KD, Homesley HD. Chemotherapy of advanced dysgerminoma: trials of the Gynecologic Oncology Group. *J Clin Oncol* 1991; 9 (11): 1950-5.
54. Culine S, Lhomme C, Michel G, Leclere J, Duvillard P, Droz JP. Is there a role for second-look laparotomy in the management of malignant germ cell tumors of the ovary? Experience at Institut Gustave Roussy. *J Surg Oncol* 1996 May; 62(1):40-5.
55. Berek JS, Hacker NF. Practical Gynaecologic Oncology. Fourth edition. Lippincott Williams and Wilkins 2005;511-541.
56. Le T, Krepart GV, Lotocki RJ, Heywood MS. Malignant mixed mesodermal ovarian tumor treatment and prognosis: a 20 year experience. *Gynecol Oncol* 1997;65:237-240.
57. Sood AK, Sorosky JI, Gelder MS, Buller RE, Anderson B, Wilkinson EJ et al. Primary ovarian sarcoma: Analysis of prognostic variables and the role of surgical cytoreduction. *Cancer* 1998; 82(9):1731-7.
58. Dimopoulos MA, Daliani D, Pugh W, Gershenson D, Cabanillas F, Sarris AH. Primary ovarian non-Hodgkin's lymphoma: outcome after treatment with combination chemotherapy. *Gynecol Oncol* 1997; 64(3):446-50.
59. Dao AH. Malignant lymphoma of the ovary: report of a case successfully managed with surgery and chemotherapy. *Gynecol Oncol* 1998; 70(1):137-40.
60. BlossJD, Liao SY, Buller RE, et al. Extraovarian peritoneal serous papillary carcinoma: a case-control retrospective comparison to papillary adenocarcinoma of the ovary. *Gynecol Oncol* 1993; 50: 347-351.
61. Huhtinen K, Suvitie P, Hiissa J, Junnila J, Huvila J, Kujari H, Setälä M, Härkki P, Jalkanen J, Fraser J, Mäkinen J, Auranen A, Poutanen M, Perheentupa A. Serum HE4 concentration differentiates malignant ovarian tumours from ovarian endometriotic cysts. *Br J Cancer*. 2009 Apr 21;100(8):1315-9.

62. Montagnana M, Lippi G, Ruzzenente O, Bresciani V, Danese E, Scevarolli S, Salvagno GL, Giudici S, Franchi M, Guidi GC. The utility of serum human epididymis protein 4 (HE4) in patients with a pelvic mass. *J Clin Lab Anal.* 2009;23(5):331-5.
63. Nolen B, Velikokhatnaya L, Marrangoni A, De Geest K, Lomakin A, Bast RC Jr, Lokshin A. Serum biomarker panels for the discrimination of benign from malignant cases in patients with an adnexal mass. *Gynecol Oncol.* 2010 Jun;117(3):440-5.
64. R. Mačuks, I. Baidekalna, S. Doniņa. ROMA un CA125 salīdzinoša analīze. RSU zinātniskās konferences tēzes, 2011:271.
65. R. Macuks, Ieva Baidekalna, Arina Avdejeva, Julia Gritcina, Simona Donina. Comparison of two novel biomarker panels in ovarian cancer diagnosis. *EJCMO*, 2011;3:79-83.)
66. Robboy SJ, Bentley RC, Krigman H, Silverberg SG, Norris HJ, Zaino RJ. Synoptic reports in gynecologic pathology. *Int J Gynecol Pathol.* 1994 Apr;13(2):161-74.
67. Robboy, SJ.; Mutter, GL.; Shako-Levy, R.; Bean, SM.; Prat, J.; Bentley, RC.; Russell, P. Cutup-gross description and processing of specimens. In: Robboy, SJ.; Mutter, GL.; Prat, J.; Bentley, RC.; Russell, P.; Anderson, MC., editors. *Robboy's pathology of the female reproductive tract.* 2. Vol. Chapter 35. Churchill Livingstone; 2009. p. 989-991.
68. Pathology and Genetics Tumours of the Breast and Female Genital Organs. WHO Classification of Tumours, Edited by Tavassoéli, FA, Devilee P. F.IARC Press, 2003.

## 7. Trofoblastiskā slimība

### 7.1 Ievads

Pirms 1969.gada metastātiskas horionkarcinomas gadījumi gandrīz vienmēr bija fatāli, turpretī mūsdienās visas pacientes tiek veiksmīgi izārstētas, saglabājot reproduktīvo funkciju. Šī progresa pamatā ir iespēja agrīni konstatēt saslimšanu, precīzi nosakot horioniskā gonadotropīna koncentrāciju serumā un efektīvas ķīmijterapijas pieejamība.

Mirstība ir vismaz 9 reizes augstāka, ja gestācijas trofoblastiskās saslimšanas tiek ārstētas nespecializētā centrā. Veiksmīgas ārstēšanas pamatā ir uzmanīga pacienšu novērošana, izmantojot uzticamus horioniskā gonadotropīna diagnostiskos testus.

#### 7.1.1 Definīcijas

Gestācijas trofoblastiskā neoplāzija aizstāj senāko apzīmējumu *chorioadenoma destruens*, „metastazējoša pūslīšu mola” un „horionkarcinoma”. Iepriekš minētās ir patoloģiskās diagnozes. Patoloģiskā klasifikācija ir vēlama, taču tā nav nepieciešama klīniskajam slimības klasifikatoram, ko izmantojam mūsdienās. Pūslīšu mola ir gestācijas trofoblastiskā saslimšana.

9-20% pacienšu ar īsto pūslīšu molu attīstīsies gestācijas trofoblastiskā neoplāzija. Tā var būt tikai bioķīmiska vai saistīta ar invazīvu pūslīšu molu. Ja process ir norobežots tikai dzemdē, tas tiek apzīmēts kā ne-metastātiska trofoblastiska neoplāzija. Ar metastātisku gestācijas trofoblastisko saslimšanu apzīmē situāciju, ja metastāzes tiek konstatētas plaušās vai makstī un/vai smadzenēs, aknās, nierēs vai citur. Turklāt trofoblastiskā pūslīšmolā neoplāzija var veidoties arī pēc aborta (30%) vai normālas grūtniecības (20%).

Placentas trofoblastiskā saslimšana ir gestācijas trofoblastiskās saslimšanas variants un ir klasificējams atsevišķi, jo tam ir raksturīgas noteiktas klīniskas izpausmes un tā gaita un ārstēšana atšķiras no klasiskās gestācijas trofoblastiskās saslimšanas.

Ne-gestācijas trofoblastiskā saslimšana ir horionkarcinoma izejoša no olnīcas.

#### 7.1.2 Pūslīšmolā etioloģija

Īstās pūslīšu molas gadījumā hromosomālais materiāls no olšūnas ir gājis bojā un visu ģenētisko materiālu veido tikai hromosomas no spermatozoīda. „Tukšās” olšūnas apaugļošanas rezultātā ar vienu spermatozoīdu rodas 23,X, kas reduplicējas un rodas 46,XX vīrišķais dīgļis.

5% gadījumu notiek olšūnas apaugļošanās ar 2 spermatozoīdiem, kā rezultātā rodas XX vai XY vīrišķais dīgļis. Zigotas ar genotipu 46,YY nav dzīvotspējīgas un klīniski netiek diagnosticētas. Īstās molas gadījumā pie androgēnās fertilizācijas auglis neattīstās. Placentā attīstās pūslīšmolā pārmaiņas un trofoblastiska hiperplāzija, no kurām 9 - 20% gadījumu attīstās trofoblastiskā neoplāzija. Daļēja pūslīšu mola tiek uzskatīta par iemeslu augļa bojāejai. Daudzas pirmā trimestra grūtniecības ir asociētas ar triploidiju un ir daļējas pūslīšu molas. Laboratoriski ir augsts horioniskā gonadotropīna līmenis, tiek konstatēts auglis ar iedzimtām anomālijām un pūslīšu molai raksturīgās izmaiņas placentā. Agrīnā grūtniecības laikā var būt novērojama preeklampsija un ir mazāk izteikta trofoblastiska hiperplāzija kā īstās molas gadījumā. Hīdatīdu deģenerācija ir pazīme, kas norāda uz

pasliktinātu placentas funkciju agrīnajā grūtniecības periodā un var atrisināties ar spontānu abortu bez trofoblasta hiperplāzijas.

Metastātiskas trofoblastiskās sasilšanas diagnozes noteikšana var būt apgrūtināša pacientei, kurai nav iepriekš diagnosticēta pūslīšu mola. Visiem ārstiem būtu jāatceras, ka reproduktīvā vecuma sievietei ar neskaidru sasilšanu var būt metastātiska trofoblastiskā neoplāzija. Tas īpaši būtu attiecināms uz sievietēm, kurām ir konstatēti cerebrāli bojājumi vai persistējoša pneimonija. Visām šādām pacientēm serumā būtu jānosaka horioniskā gonadotropīna līmenis.

### 7.1.3 Stadijas noteikšana

Stadiju klasifikācija gestācijas trofoblastiskajai neoplāzijai ir aprakstīta 7.tabulā.

7.tabula. Gestācijas trofoblastiskās neoplāzijas stadiju klasifikācija

Stadija	Audzēja izplatība
I	Audzējs norobežots dzemdes ķermenī
II	Audzējs pāriet uz dzemdes piedēkļiem vai maksti
III	Audzēja metastāzes plaušās ar vai bez dzimumorgānu iesaistes
IV	Metastāzes jebkurā citā vietā

Pēc FIGO klasifikācijas pūslīšu mola ir jāreģistrē, bet nav klasificējama kā 0 stadija, jo, ja hCG persistē un pacientei ir nepieciešama ķīmijterapija, ir jāprecizē audzēja stadija. Pacientes ar pūslīšu molu tiek reģistrētas, bet FIGO stadija tiek noteikta tikai gadījumos, ja ir trofoblastiska neoplāzija. Gadījumi, kad audzēja izplatība neatbilst FIGO klasifikācijai, ir uzskaitāmi atsevišķi kā neklasificēti.

### 7.1.4 Modificēta PVO sistēma, kas tiek kombinēta ar FIGO klasifikāciju

2002.gada martā FIGO akceptēja PVO sistēmu, kas ir balstīta uz prognostiskajiem faktoriem. Šajā sistēmā riska faktori tiek apzīmēti ar skaitļiem 1, 2 un 4. Pacientes, kuru riska faktori summā sastāda 6 vai mazāk, tiek pieskaitītas zema riska grupai un ir ārstējamas ar vienu ķīmijpreparātu, bet pacientes ar riska faktoru summu 7 un vairāk, ir pieskaitāmas augsta riska grupai un ir ārstējamas ar vairāku ķīmijpreparātu kombināciju.

Riska faktori	0	1	2	4
Vecums	< 40	≥ 40	-	-
Iepriekšējā grūtniecība	Mola	Aborts	Normāla grūtniecība	-
Laiks kopš iepriekšējās grūtniecības (mēneši)	< 4	4-6	7-12	>12
Seruma hCG pirms ārstēšanas (IU/ml)	< 10 <sup>3</sup>	10 <sup>3</sup> -10 <sup>4</sup>	10 <sup>4</sup> -10 <sup>5</sup>	>10 <sup>5</sup>
Lielākais audzēja izmērs (ieskaitot dzemdi, cm)	<3	3-4cm	≥ 5	-
Metastazēšanās vieta	plaušās	liesa, nieres	gastrointestinālais trakts	aknas, smadzenes
Metastāžu skaits	-	1-4	5-8	>8
Neveiksmīga iepriekšējā ķīmijterapija	-	-	viens preparāts	2 vai vairāk preparāti

## **7.2 Diagnozes noteikšana, ārstēšana un novērošana pēc pūslīšmolas**

Ultrasonogrāfiskā izmeklēšana grūtniecības pirmajā trimestrī, īpaši transvaginālā ultrasonogrāfija izmantojot krāsu doplerogrāfiju, ļauj agrīni konstatēt grūtniecības patoloģiju. Pūslīšmolas diagnoze gandrīz vienmēr tiek noteikta jau ultrasonogrāfiskā izmeklējuma laikā. Pēc pūslīšu molas evakuācijas, veicot dzemdes dobuma abrāziju, pacientes tiek novērotas reizi nedēļā, nosakot horioniskā gonadotropīna līmeni serumā.

Gestācijas trofoblastiskās neoplāzijas diagnoze tiek noteikta, pamatojoties uz paaugstinātu horioniskā gonadotropīna plato vai pieaugošu horioniskā gonadotropīna koncentrāciju dažu nedēļu laikā. Histoloģiski pierādīta gestācijas trofoblastiskā neoplāzija un/vai metastāžu konstatēšana ar persistējošu paaugstinātu horioniskā gonadotropīna līmeni ir absolūta indikācija ķīmijterapijas nozīmēšanai. Fizikāla izmeklēšana, krūškurvja rentgenogramma, ultrasonogrāfija, datortomogrāfija vai magnētiskā rezonanse galvai, krūškurvim, vēdera dobumam un iegurnim ļauj precizēt slimības tipu. Gestācijas trofoblastiskās neoplāzijas gadījumā ir novērojama laba atbildes reakcija uz ķīmijterapiju pat gadījumos ar augsta riska metastātisku saslimšanu.

Pūslīšu mola ir ārstējama veicot dzemdes dobuma abrāziju, pēc kuras paciente ir jānovēro, veicot horioniskā gonadotropīna mērījumus reizi nedēļā, līdz tas serumā vairs nav konstatējams. 20% pacienšu, kurām saglabājas paaugstināts horioniskā gonadotropīna līmenis, var būt nepieciešami vairāki ķīmijterapijas kursi. Profilaktiski ķīmijterapija vairs netiek rekomendēta, jo 80% gadījumu tā nav nepieciešama. Adjuvanta ķīmijterapija (vairāki kursi, līdz serumā nekonstatē horionisko gonadotropīnu) ir nozīmējama pacientēm, kuras nav iespējams novērot.

### *7.2.1 Horioniskā gonadotropīna analīzes*

Trofoblastiskās slimības ārstēšanā būtiska nozīme ir uzticamam testam horioniskā gonadotropīna koncentrācijas noteikšanai. Par uzticamu testu ir uzskatāms tāds horioniskā gonadotropīna diagnostiskais tests, kas ļauj noteikt visas horioniskā gonadotropīna frakcijas, īpaši brīvo beta subvienību, hiperglikozilēto hCG, sadalītās beta subvienības un dekarboksilēto hCG. Atsevišķi komerciālie testi nenosaka brīvo beta subvienību, sadalītās beta subvienības vai hiperglikozilēto hCG.

Ārstējot pacienti ar trofoblastisko saslimšanu ir jābūt drošiem par to, ka laboratorija precīzi nosaka horioniskā gonadotropīna koncentrāciju serumā, pretējā gadījumā viltus pazemināts hCG līmenis var novest pie neatbilstošas ārstēšanas. Ļoti retos gadījumos tiek novēroti pozitīvi grūtniecības testi, kad sievietei nav trofoblastiskās saslimšanas, kā arī nav ar grūtniecību saistītu notikumu. Šo pacienšu serums satur heterofīlas antivielas, kas reaģē ar konkrētā testa antigēniem un uzrāda viltus pozitīvu rezultātu. Tas tiek dēvēts par fantoma hCG. To ir svarīgi zināt, lai sievietes netiktu pakļautas nevajadzīgai terapijai. Šādos gadījumos var tikt veikta horioniskā gonadotropīna pārbaude urīnā, kas ļauj izslēgt fantoma hCG, tomēr horioniskā gonadotropīna koncentrācija urīnā zem 50mIU/ml ir neprecīza. Gadījumos, ja ir šaubas, būtu jākonsultējas ar ASV references laboratoriju ([larry@hcglab.com](mailto:larry@hcglab.com)).

### *7.2.2 Slēpta gestācijas trofoblastiskā saslimšana*

Reizēm sievietēm tiek konstatēta paaugstināta horioniskā gonadotropīna koncentrācija robežās starp 50 un 100 mIU/ml, kas seko pēc molāras grūtniecības vai ir konstatēta nejauši. Šis ir uzskatāms par īstu hCG. Radioloģiskajos izmeklējumos netiek konstatēta patoloģija. Šajos gadījumos hCG nemazinās, neskatoties uz ķirurģisku ārstēšanu vai ārstēšanu ar ķīmijterapiju. Aptuveni 20% pacienšu hCG atkārtoti paaugstinās pēc vairākām nedēļām vai gadiem, līdz izdodas diagnosticēt audzēju. Šajā „slēptajā” periodā pacientei nav nosakāms hiperglikozētā hCG, bet tiklīdz konstatē hCG paaugstināšanos, tā būtisku proporciju veido tieši hiperglikozilētais hCG, kas norāda uz drīzu slimības konstatēšanu klīniskās vai radioloģiskās izmeklēšanas laikā. Šajā brīdī terapija ir efektīva.

### *7.2.3 Patoloģija*

Īstās un daļējās pūslīšu molas histoloģiskās pazīmes ir labi zināmas. Ja ir šaubas to diferenciāldiagnostikā, var tikt izmantota plūsmas citometrija. Vislielākās grūtības diferenciāldiagnostikā ir gadījumos, kad histoloģiskais materiāls no dzemdes dobuma ir iegūts agrīni (kas atbilst 4-8 gestācijas nedēļām). Šajā gadījumā var nebūt klasiskās pūslīšu molas pazīmes, lai arī var tikt konstatētas augļa olas daļas un augļa eritrocīti.

Tāpat apgrūtināšana var būt histoloģiska pūslīšu molas diagnosticēšana dzemdes dobuma abrāzijas materiālā, tāpēc diagnozes noteikšanai ir nepieciešams patologs ar pieredzi trofoblastiskās patoloģijas diagnostikā. Īpaši svarīgi tas gadījumos, kad jaunai, nedzemdējušai sievietei ir indicēta histerektomija.

## **7.3 Trofoblastiskās slimības ārstēšana**

### *7.3.1 Pūslīšu mola*

#### *7.3.1.1 Pūslīšu molas diagnostika*

1. Anamnēze.
2. Klīniskā izmeklēšana.
3. Transvagināla ginekoloģiskā ultrasonogrāfija, vēlams ar krāsu plūsmas doplerogrāfu.
4. Radioloģiskā izmeklēšana ar magnētisko rezonansi vai datortomogrāfiju ir indicēta gadījumos, kad ultrasonogrāfiskā diagnostika ir apgrūtināta.
5. Seruma hCG līmeņa noteikšana.

Piezīme: Asiņošana vai izteikta vemšana pirmajā grūtniecības trimestrī norāda uz nepieciešamību veikt ginekoloģisko ultrasonogrāfiju pūslīšu molas, daudzauģļu grūtniecības vai augļa patoloģijas diagnostikai. Par pūslīšu molu ir jādomā gadījumos, kad ginekoloģiskās ultrasonogrāfijas laikā netiek konstatēta augļa sirdsdarbība vai seruma hCG koncentrācija pārsniedz 80,000 mIU/ml.

#### *7.3.1.2 Papildus izmeklējumi, kas ir nepieciešami pacientēm ar histoloģiski verificētu pūslīšu molu*

1. Klīniskā izmeklēšana, ieskaitot neiroloģisko izmeklēšanu, acs dibena izmeklēšanu un asinsspiediena noteikšanu.

2. Krūšukurvja rentgenogrāfija.

3. Klīniskā asinsaina, asins grupa, rēzus faktors, APTL, fibrinogēns, urīnviela, kreatinīns, bilirubīns, ASAT un ALAT. Nepieciešamības gadījumā var tikt noteiktas vairogdziedzera funkcijas. Klīniski tireotoksikoze ir novērojama ļoti reti.

4. Seruma hCG noteikšana. Ir jānosaka hCG koncentrācija pirms un 1 dienu pēc pūslīšu molas evakuācijas.

5. Digitāla oksimetrija, asins gāzu sastāvs, plaušu skenēšana, ja ir aizdomas par plaušu artērijas emboliju vai metastāzēm, kas netika konstatētas krūšukurvja rentgenogrāfijā.

#### *7.3.1.3 Pūslīšu molas ārstēšana*

Pūslīšu mola ir jāevakuē iespējami ātri pēc diagnozes noteikšanas. Papildus ārstēšana ir nepieciešama gadījumos, ja tiek konstatētas hematoloģiskas, vairogdziedzera vai plaušu problēmas, bet ārstēšanai ir jābūt etioloģiskai, evakuējot pūslīšu molu.

Evakuāciju veic, izmantojot vakuumaspirāciju. Ir pieļaujama dzemdes kakla dilatācija īstās pūslīšu molas gadījumā līdz 9-10 mm. Pēc satura atsūkšanas ar vakuumaspirācijas metodi ir jāveic uzmanīga dzemdes dobuma pārbaude veicot kiretāžu, lai pārlicinātos, ka dzemdes dobumā nav atlieku audu. Pūslīšu molas, kas atbilst gestācijas laikam lielākam par 16 grūtniecības nedēļām, ir ārstējamas specializētos centros, jo pūslīšu molas evakuācijas laikā pastāv augsts plaušu embolijas risks.

Histerektomiju var veikt pacientēm, kuras vairs nevēlas dzemdēt. Ja sieviete vēlas, ir pieļaujama dzemdes saglabāšana, jo histerektomija neuzlabo slimības prognozi.

Gadījumos, kad ir nepieciešams, pacientei ir jānozīmē anti-rēzus antivielu profilakse.

#### *7.3.1.4. Ārstēšana pēc pūslīšu molas evakuācijas*

1. Paciente tiek novērota reizi nedēļā, serumā mērot hCG, līdz hCG vairs nav iespējams konstatēt. Papildus ārstēšana ir nozīmējama anēmijas vai infekcijas gadījumā. Kad hCG serumā vairs nav konstatējams, ir nepieciešams noteikt hCG koncentrāciju vēl 2 nedēļas, pēc kā sieviete tiek novērota 6 mēnešus, nosakot hCG koncentrāciju reizi mēnesī un vēl papildus 6 mēnešus, nosakot seruma hCG koncentrāciju reizi 2 mēnešos.
2. Novērošanā ir jāizmanto diagnostiskais tests, kas ļauj noteikt seruma hCG koncentrācijas 2 mIU/ml un zemākas.
3. Ir jānozīmē droša kontracepcija, vēlams KOK veidā. Ja hCG kritums ir bijis straujš, pacientei var atļaut grūtniecību pēc 6 mēnešu novērošanas. Ja hCG kritums ir lēns, tad nepieciešama ilgāka novērošana. Nākamās grūtniecības laikā ir nepieciešams veikt ginekoloģisko ultrasonogrāfiju un veikt hCG mērījumus agrīnos laikos, lai pārlicinātos par normālās grūtniecības attīstību. Tāpat hCG ir jānosaka pēc normālām dzemdībām, līdz tas kļūst negatīvs.
4. Pastāv 50% trofoblastiskās slimības risks, ja pacientei tiek konstatēta par 4 grūtniecības nedēļām lielāka dzemde atbilstošajam gestācijas laikam, vienlaicīgi konstatējot dzeltenā ķermeņa cistas.

### 7.3.2 Gestācijas trofoblastiskā neoplāzija

Gestācijas trofoblastiskā neoplāzija var attīstīties pēc pūslīšu molas (60%), spontāna aborta (30%), normālas vai ektopiskas grūtniecības (10%). Gestācijas trofoblastiska neoplāzija visbiežāk attīstās pēc pūslīšu molas, kad saglabājas augstas seruma hCG koncentrācijas. Raksturīgi ir asiņaini izdalījumi no dzimumceļiem vai asiņošana, kas turpinās pēc pūslīšu molas evakuācijas. Metastātiskai gestācijas trofoblasta slimībai ir raksturīga metastāžu izraisīta simptomātika, piemēram, kā intrakraniāla „neoplāzija” vai „pneimonija”.

#### 7.3.2.1 Gestācijas trofoblastiskās neoplāzijas diagnoze pēc pūslīšu molas

Gestācijas trofoblastiskās neoplāzijas diagnoze tiek noteikta, balstoties uz paaugstināto hCG koncentrāciju serumā un ja iespējams, bet ne obligāti, uz histoloģisko vai radioloģisko atradi. Ja pēc pūslīšu molas evakuācijas hCG saglabājas paaugstināts vai krītas un atkal kāpj, ir jāuzsāk ārstēšana.

#### 7.3.2.2 Gestācijas trofoblastiskās neoplāzijas ārstēšana

*Nepieciešamie izmeklējumi:*

1. Klīniska izmeklēšana.
2. hCG noteikšana reizi nedēļā.
3. Pilna asins aina, protrombīns, APTL, urīnviela, kreatinīns, bilirubīns, ASAT un ALAT.
4. Krūškurvja rentgens.
5. Magnētiskā rezonanse galvai (vai datortomogrāfija), ja ir aizdomas par metastāzēm smadzenēs.
6. Datortomogrāfija aknām, ja tas ir nepieciešams. Datortomogrāfija visam ķermenim pacientēm, kurām ir konstatētas metastāzes aknās.
7. Dzemes dobuma abrāzija ir indicēta gadījumos, ja ir dzemes asiņošana.
8. Ir jāveic biopsijas, ja tas tehniski ir iespējams. Biopsijas ņemšanas gadījumā pastāv risks pastiprinātai asiņošanai no biopsijas vietas.
9. Magnētiskā rezonanse gadījumos, kad ir indikācijas.
10. T4 un citi vairogdziedzera funkciju izmeklējumi, ja nepieciešams.
11. Skenēšana, izmantojot anti hCG antivielas pret radioaktīvo jodu vai indiju, ja saslīmšana ir rezistenta pret ķīmijterapiju.

#### 7.3.2.3 Gestācijas trofoblastiskās slimības diagnostiskie kritēriji:

- 1) Vismaz 4 mērījumi ar paaugstinātu hCG plato (1.,7.,14. un 21.dienā) vai vairāk, vai koncentrācijas pieaugums vismaz 2 nedēļas vai vairāk (noteikts 1.,7.,14.dienā).
- 2) Metastāžu diagnostikai plaušās ir izmantojama plaušu rentgenogrāfija.



#### *7.3.2.4 Gestācijas trofoblasta neoplāzijas ārstēšana*

##### *7.3.2.4.1 Zema riska gestācijas trofoblastiskās neoplāzijas gadījumā*

Ir pieskaitāmas pacientes ar:

gestācijas ne-metastātisku trofoblastisku neoplāziju un zema riska metastātisku neoplāziju (metastāzes tikai plaušās) pacientes, kurām neoplāzija ir mazāk kā 4 mēnešus un hCG ir zemāks par 40,000 mlU/ml, PVO skaitlis 0-6, FIGO stadija I, II, un III.

Ķīmijterapijā tiek pielietotas dažādas shēmas ar metotreksātu, atsevišķos režīmos kombinējot ar aktinomicīnu-D.

Vismaz viens, bet parasti divi vai trīs ķīmijterapijas kursi tiek nozīmēti pēc negatīvas seruma hCG analīzes, īpaši gadījumos, ja hCG kritums ir bijis lēns vai slimība ir bijusi plaši izplatīta.

##### *7.3.2.4.2 Augsta riska gestācijas trofoblastiskās neoplāzijas gadījumā*

Pie augsta riska trofoblastiskās neoplāzijas tiek pieskaitīti gadījumi:

FIGO Stadijas I, II, III ar PVO skaitli 7 un vairāk vai IV stadija.

Viena ķīmijpreparāta izmantošana šajos gadījumos uzrāda sliktu terapeitisko efektu. Pacientes ar augsta riska trofoblastisko neoplāziju tiek ārstētas ar kombinētu ķīmijterapiju - EMA-CO shēma (etopozīds, metotreksāts, aktinomicīns, ciklofosfamīds un vinkristīns). Šīs ķīmijterapijas shēmas gadījumā ir novērojama mazāka toksicitāte, kā nozīmējot metotreksātu, aktinomicīnu un citoksānu (MAC). Atsevišķās ārstniecības iestādēs priekšroka joprojām tiek dota MAC shēmai, jo EMA-CO shēmas gadījumā ir paaugstināts leukopēnijas risks, nozīmējot to vairāk par 6 kursiem.

#### **7.4 Konsolidējošā ķīmijterapija**

Trīs nākamie ķīmijterapijas kursi, no kuriem vismaz pirmais ir kombinētās ķīmijterapijas kurss, tiek nozīmēti pēc negatīvas hCG analīzes. Negatīvs hCG norāda uz to, ka ļaundabīgu šūnu skaits organismā ir mazāk par  $10^7$ , bet tas nenozīmē, ka slimība ir pilnībā izārstēta.

Atsevišķām metastāžu vietām var tikt nozīmēta papildus specializēta terapija. Piemēram, metastāzes galvā tiek ārstētas ar paaugstinātām metotreksāta devām EMA-CO protokolā. Atkarībā no galvas smadzeņu metastāžu lieluma un skaita, pacientes var tikt ārstētas arī ar staru terapiju, vai izmantojot ķirurģisku ārstēšanu. Pacientes ar metastāzēm aknās var tikt ārstētas, izmantojot aknu apstarošanu. Smadzeņu un aknu metastāžu apstarošana vairāk ir vērsta asiņošanas riska mazināšanai, kā trofoblastiskās slimības ārstēšanai. Pacientes, kuras ir rezistentas pret EMA-CO protokolu vai slimības recidīvs parādās pēc iepriekšējās kombinētas ķīmijterapijas, var tikt ārstētas ar EMA-EP (etopozīds, metotreksāts un aktinomicīns-D + etopozīds un cisplatīns) protokolu.

##### *7.4.1 Ķirurģiskā ārstēšana pret ķīmijterapiju rezistentas trofoblastiskās gestācijas neoplāzijas gadījumā, kā arī gadījumos ar metastāžu persistenci*

Metastāzes, kas neregresē ar ķīmijterapiju, var tikt ārstētas, tās ķirurģiski rezecējot.

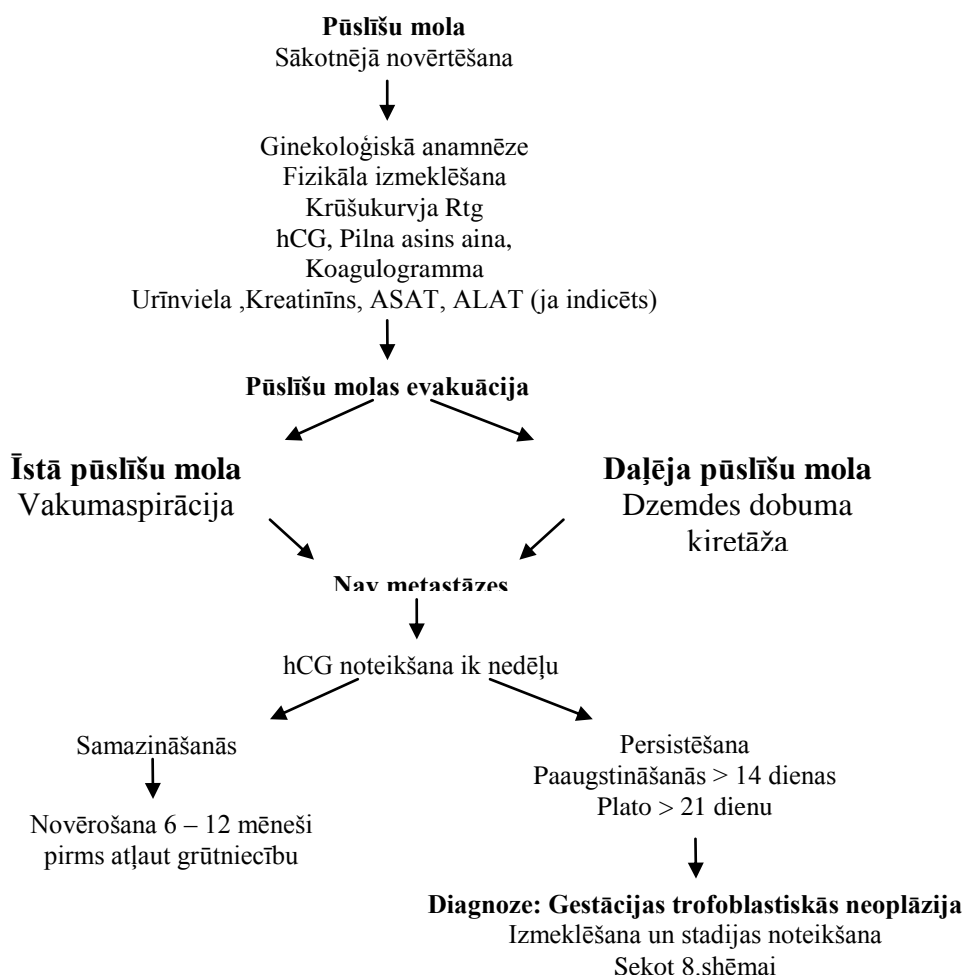
#### 7.4.2 Grūtniecība pēc metastātiskās trofoblastiskās slimības

Grūtniecība ir atļaujama, kad ir pagājuši 12 mēneši no pēdējā ķīmijterapijas kursa.

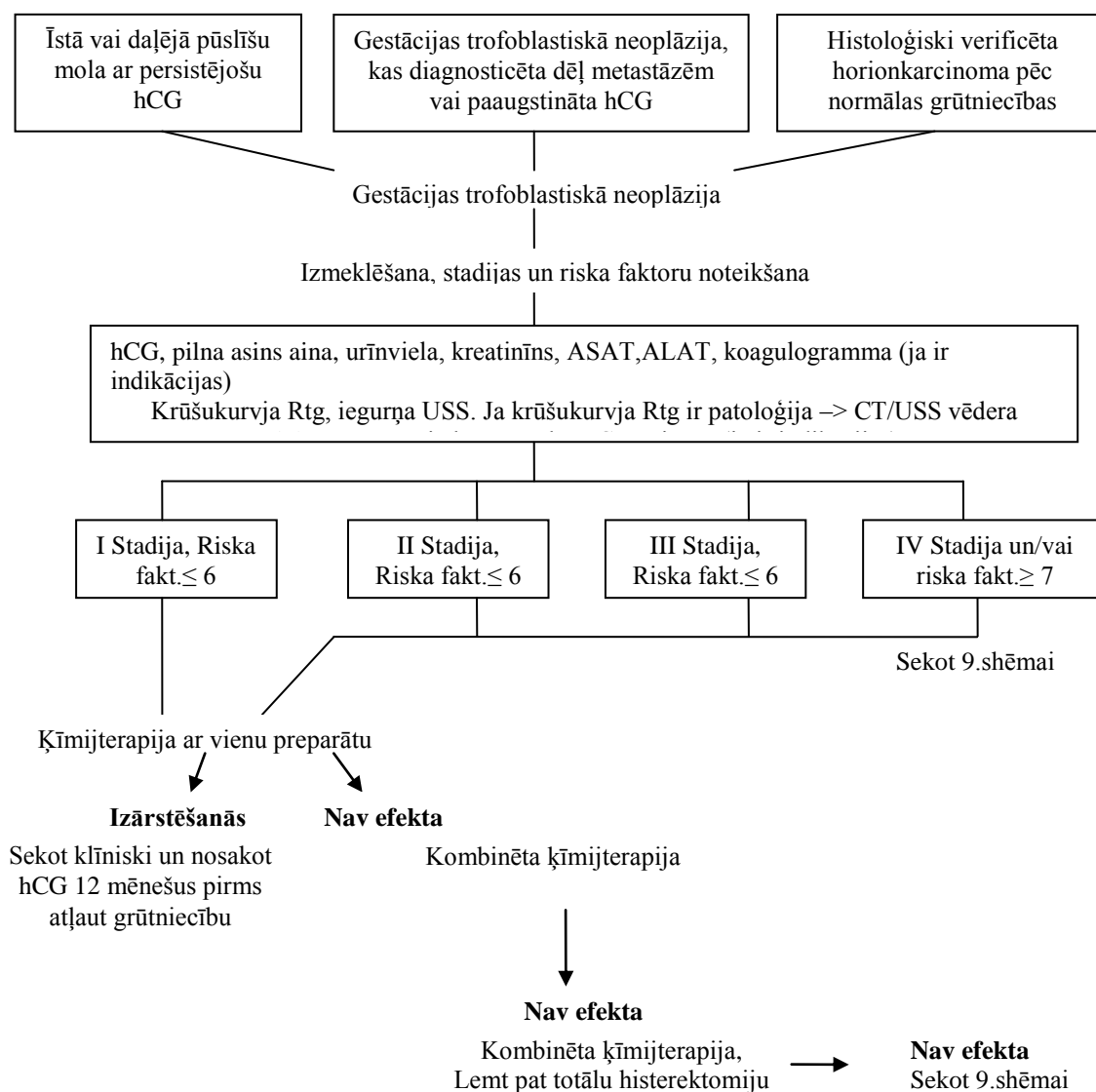
#### 7.4.3 Placentas trofoblastiskā slimība

Placentas trofoblastiskā slimība ir uzskatāma par atsevišķu slimības formu, kas ir jānodala no gestācijas trofoblastiskās slimības. Šīs slimības formas gadījumā hCG pilnībā neatspoguļo slimības gaitu. Ārstēšana šajos gadījumos ir individualizējama un tā paredz gan ķirurģisku ārstēšanu, gan ķīmijterapiju. Placentas trofoblastiskās slimības gadījumā par uzticamu diagnostisko marķieri tiek uzskatīta brīvā beta hCG subvienība, īpaši gadījumos kad nav skaidrs, vai pacientam ir gestācijas trofoblastiskā neoplāzija (proporcionāli augsta hCG-H subvienība) vai pūslīšu mola (proporcionāli augsta brīvās beta hCG subvienības koncentrācija).

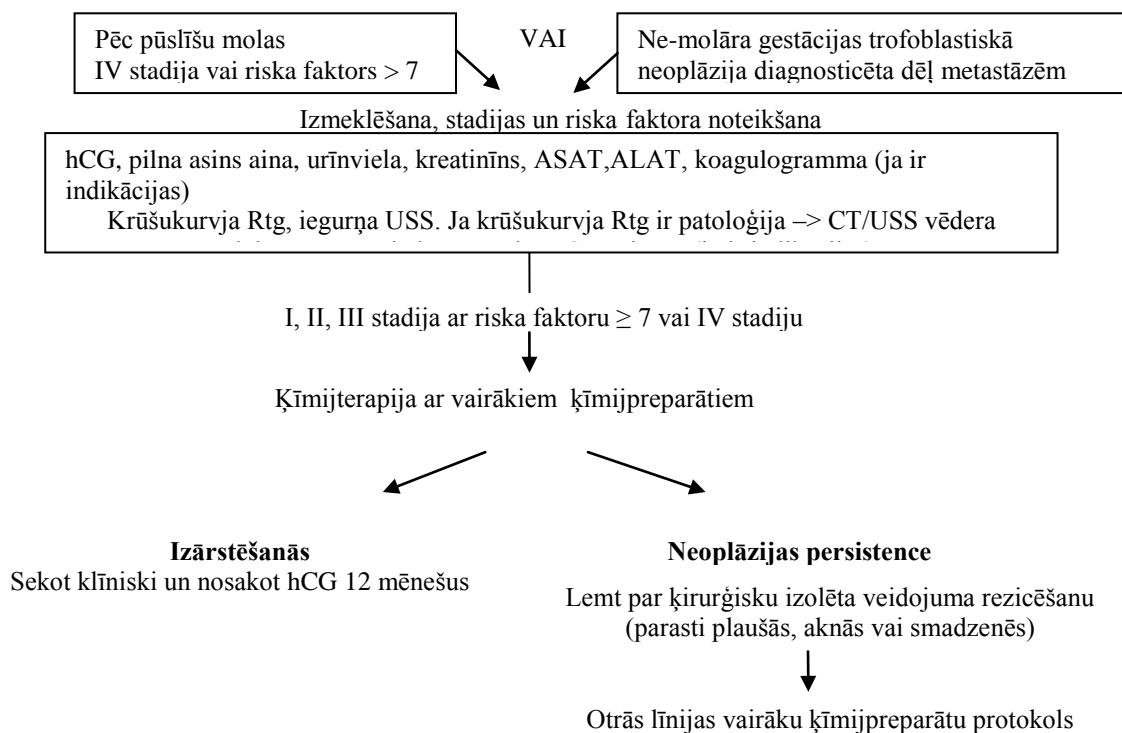
#### 7.shēma: Klīniskās vadlīnijas gestācijas trofoblastisko slimību ārstēšanai



8.shēma: **Gestācijas trofoblastiskās neoplāzijas ārstēšanas klīniskās vadlīnijas**



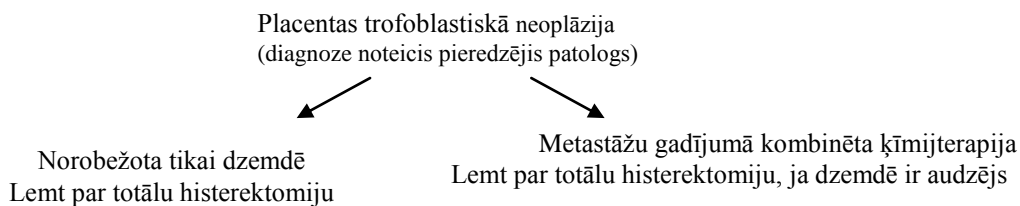
9.shēma: **Gestācijas trofoblastiskās neoplāzijas ārstēšanas klīniskās vadlīnijas**



7.5 **Pierakstu veikšana pacientēm ar trofoblastisko slimību**

Ārstējot trofoblastisko slimību, ik nedēļu ir jāveic hCG mērījums un tas ir jāatzīmē uz milimetru papīra. Līdzās šiem mērījumiem ir jādokumentē radioloģiskie izmeklējumi un saņemtā ārstēšana.

10.shēma: **Klīniskās vadlīnijas gestācijas trofoblastisko slimību ārstēšanai**



### ***Literatūras atsauces:***

1. Hancock BW, Newlands ES, Berkowitz RS, Chapman and Hall. *Comprehensive review of GTD*. Gestational Trophoblastic Disease, 1997.
2. The Society of Gynecologic Oncologists' Guidelines for referral to a gynaecologic oncologist: Rationale and benefits: Trophoblastic disease. *Gynecol Oncol* 2000;**78**:S13.
3. Cole LA. Use of hCG tests for evaluating Trophoblastic Disease in Hancock et al., 2002.
4. Cole LA, Sutton JM, Selecting an appropriate hCG test for managing gestational trophoblastic disease and cancer. *J Reprod Med*. 2006;51:217.
5. Cole LA, Dai D, Leslie KK, Butler SA, Kohorn EI, Gestational trophoblastic diseases: 1. Pathophysiology of hyperglycosylated hCG. *Gynecol Oncol*. 2006;102:145-50.
6. Cole LA, Butler SA, Khanlian SA, Giddings A, Muller CV, Seckl, MJ, Kohorn EI, Gestational Trophoblastic Disease 2. Hyperglycosylated human Chorionic Gonadotropin as a reliable Marker of Active Neoplasia. *Gynec. Oncol*. 2006; 102: 151-159.
7. Kohorn EI, McCarthy SM, Taylor KJW: Nonmetastatic Gestational Trophoblastic Neoplasia. The Role of Ultrasonography and Magnetic Resonance Imaging. *J. Reprod. Med* 43:14-20, 1998.
8. Ngan HYS, Benedet JL, Jones III HW, Bender HG, Pecorelli S.FIGO Staging and Risk Factor Scoring for Trophoblastic Neoplasia. *Int. J. Gynecol. Obstet*. 77: 285 – 287, 2002.
9. Kohorn EI: Staging and Assessing Trophoblastic Tumours, a Possible Solution to an Intractable Problem. *J. Reprod. Med*. 43: 33-36, 1998.
10. Kohorn EI: Evaluation of the criteria used to make the diagnosis of non-metastatic gestational trophoblastic neoplasia. *Gynecol Oncol* 48:139-147, 1993.
11. Kohorn EI: The Trophoblastic Tower of Babel Classifications Systems for Metastatic Gestational Trophoblastic Neoplasia. *Gynecol Oncol* 56:280-288, 1995.
12. Hancock BW, Welch EM, Gillespie AM, et al, (2000) A Retrospective comparison of current and proposed staging and scoring systems for persistent gestational trophoblastic disease. *Int J Gynecol Cancer*, 10: 318-322.
13. Kohorn EI, What we know about low-level hCG: definition, classification and management. *J Reprod Med*. 2004;49:433-7.
14. Cole LA, Khanlian SA, Giddings A, Butler SA, Muller CY, Hammond C, Kohorn EI, Gestational trophoblastic diseases: 4.
15. Presentation with persistent low positive human chorionic gonadotropin test results. *Gynecol Oncol*. 2006;102:165-72.
16. Paradinas FJ, Pathology in Gestational Trophoblastic Disease. Hancock BW, Newlands ES, Berkowitz RS. Chapman and Hall, 1997. pp 43-76.

17. Genest DR, Partial Hydatidiform Mole: Clinicopathological Features, Differential Diagnosis, Ploidy and Molecular Studies and Gold Standards for Diagnosis. *Int.J. Gynecol. Path.*, 20: 315 – 322, 2001.
18. Cole LA, Khanlian SA, Muller CY, Giddings A, Kohorn EI, Berkowitz R. Gestational trophoblastic diseases: 3. Human chorionic gonadotropin-free beta-subunit, a reliable marker of placental site trophoblastic tumours. *Gynecol Oncol.* 2006;102:160-4.
19. Newlands ES, Bagshawe KD, Begent RHJ, Rustin GJS, Holden L: Results with the EMA/CO (etoposide, methotrexate, actinomycin D, cyclophosphamide, vincristine) regimen in high risk gestational trophoblastic tumours, 1979 to 1989. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 98:550-7, 1991.
20. Kohorn EI: Decision Making for Chemotherapy Administration in Patients with Low-Risk Gestational Trophoblastic Neoplasia. *Int. J. Gynecol Cancer.*6:279 -285, 1996.
21. Rustin GJS, Newlands ES, Begent RHJ, Dent J, Bagshawe KD: Weekly Alternating Etoposide, Methotrexate, and Actinomycin/Vincristine and Cyclophosphamide Chemotherapy for the Treatment of CNS Metastases of Choriocarcinoma. *J. Clin. Oncol.* 7:900-903, 1989.
22. Kohorn EI; Is lack of response to Single-Agent Chemotherapy in Gestational Trophoblastic Disease Associate with Dose Scheduling or Chemotherapy Resistance? *Gynecol. Oncol.* 85: 36-39, 2002.

## ***Vadlīnijās ietverti, Latvijā apstiprināto medicīnisko tehnoloģiju saraksts***

### **1. Vispārējās medicīniskās manipulācijas**

- Vispārējo manipulāciju tehnoloģijas:
  - punkcijas: limfmezgla punkcija; vēdera dobuma punkcija; pleiras telpas punkcija;
  - pēcoperācijas brūces diegu noņemšana;
  - audu biopsija;
  - onkocitoloģiskās iztriepes paņemšana.

### **2. Internās medicīnas un funkcionālās diagnostikas medicīniskie pakalpojumi**

- Gastroenteroloģija: Endoskopijas tehnoloģijas gastroenteroloģijā
  - apakšējā endoskopija (kolonoskopija): pilnā (totālā) apakšējā endoskopija; kreisās puses apakšējā endoskopija; sigmoidoskopija;
  - rektoskopija.

### **3. Laboratoriskās izmeklēšanas medicīniskie pakalpojumi.**

#### **1.1. Imūnķīmiskās laboratoriskās tehnoloģijas:**

La/ IK 024; La/ IK 091; La/ IK 092; La/ IK 108; La/ IK 109; La/ IK 110; La/ IK 120; La/ IK 134; La/ IK 135; La/ IK 136; La/ IK 137; La/ IK 138; La/ IK 139; La/ IK 359; La/ IK 360; La/ IK 361; La/IK 615 (MT12-001).

#### **1.4. Ķīmiskās laboratoriskās tehnoloģijas:**

La/ Kim 003; La/ Kim 004; La/ Kim 005; La/ Kim 041; La/ Kim 066; La/ Kim 067; La/ Kim 068; La/ Kim 069; La/ Kim 151; La/ Kim 170; La/ Kim 198; La/ Kim 199; La/ Kim 200; La/ Kim 201; La/ Kim 202; La/ Kim 206; La/ Kim 207; La/ Kim 208; La/ Kim 214; La/ Kim 215; La/ Kim 216; La/Kim 252 (MT 08-035); La/Kim 254 (MT 08-038).

#### **1.5. Fizikāli ķīmiskās laboratoriskās tehnoloģijas**

La/ FiK 024; La/ FiK 025; La/ FiK 026; La/ FiK 029; La/ FiK 030; La/ FiK 031; La/ FiK 032; La/ FiK 033; La/ FiK 037; La/ FiK 056; La/ FiK 092.

#### **1.7. Morfoloģiskās laboratoriskās tehnoloģijas:**

La/ MOR 006 ; La/ MOR 007; La/ MOR 009; La/ MOR 084; La/ MOR 087

### **4. Diagnostiskās un terapeitiskās radioloģijas medicīniskie pakalpojumi**

- Radioloģija:
  - vēdera sonogrāfija;
  - nieru, urīnceļu, prostatas sonogrāfija;
  - sievietes iegurņa orgānu sonogrāfija;
  - virspusēji novietotu struktūru ultrasonogrāfija;
  - ekstremitāšu un to daļu uzņēmums;
  - plecu joslas vai iegurņa daļas uzņēmums;
  - krūšu dobuma orgānu pārskata uzņēmums;
  - krūšu dobuma orgānu uzņēmumi divās plāknēs;

- resnās zarnas pasāža ar kontrastvielu;
  - resnās zarnas retrogrāda kontrastizmeklēšana;
  - urīntrakta kontrastizmeklēšana ar jonētu kontrastvielu (ekskretorā urogrāfija ar pārskata uzņēmumiem);
  - urīntrakta kontrastizmeklēšana ar nejonētu kontrastvielu (ekskretorā urogrāfija ar pārskata uzņēmumiem);
  - urīna izvadkanāla un/vai urīnpūšļa kontrastizmeklēšana (uretrocistogrāfija) pēc retrogrādas kontrastvielas ievadīšanas;
  - mammogrāfija ( abām krūtīm, katrai 2 projekcijās );
  - galvas datortomogrāfija bez kontrastēšanas;
  - galvas datortomogrāfija ar jonētu kontrastvielu;
  - galvas datortomogrāfija ar nejonētu kontrastvielu;
  - galvas datortomogrāfija ar nejonētu kontrastvielu ar "bolus" injekciju;
  - vēdera datortomogrāfija bez kontrastēšanas;
  - vēdera datortomogrāfija ar perorālo kontrastvielu;
  - mazā iegurņa datortomogrāfija bez kontrastēšanas;
  - mazā iegurņa datortomogrāfija ar jonētu kontrastvielu;
  - magnētiskās rezonanses izmeklēšana bez i/v kontrastēšanas.
- Radionuklīdā diagnostika un terapija
  - pozitronu emisijas tomogrāfija/datortomogrāfija (PET/DT) MT 09-005.

## **15. Uroloģijas medicīniskie pakalpojumi**

- Uroloģijas tehnoloģijas
- cistoskopija.

## **17. Dzemdniecības un ginekoloģijas medicīniskie pakalpojumi un medicīniskās apaugļošanas pakalpojumi**

- Dzemdniecības un ginekoloģijas tehnoloģijas
- krūts dziedzeru izmeklēšana;
- kolposkopija;
- dzemdes kakla diatermokoagulācija;
- dzemdes kakla konusveida elektroekscīzija;
- dzemdes dobuma aspirācija un sagatavošana citoloģiskai izmeklēšanai;
- cervikālā kanāla dilatācija un abrāzija diagnostiskai izmeklēšanai;
- dzemdes dobuma abrāzija: diagnostiskā; pūslīšmolā evakuācijai;
- histeroskopija;
- maksts mugurējās velves punkcija;
- rezektoskopija;
- dzemdes ekstripācija ar vai bez olvadu izņemšanas;
- dzemdes vagināla ekstripācija;
- vienkārša vulvektomija.
- radikāla vulvektomija;
- Verthaema operācija;
- paplašināta dzemdes ekstripācija ar piedēkļiem kopā ar abpusējo ileakālo limfadenektomiju;
- retroperitoneālā ileakālā limfadenektomija;
- laparoskopija: diagnostiska; ar salpingektomiju; ar cistovarektomiju; ar histerektomiju.



## 18. Vispārējās ķirurģijas medicīniskie pakalpojumi

- Abdominālās ķirurģijas tehnoloģijas
  - proves laparotomija;
  - dobā orgāna perforācijas sašūšana;
  - liesas operācija: konvencionāla splenektomija;
  - holecistektomija: konvencionāla holecistektomija;
  - zarnas rezekcija;
  - enteroenteroanastomoze;
  - taisnās zarnas rezekcija vai ekstirpācija;
  - *rectum* rezekcija ar sigmas novadīšanu anālajā kanālā;
  - kolostomija;
  - intraabdominālas asiņošanas novēršana: hemostātiskās līmplēves *Tachocomb* pielietošana;
  - saaugumu pārdalīšana: saaugumu pārdalīšana konvencionālā operācijā;
  - atkārtotas abdominālas operācijas: relaparotomija; relaparoskopija.
  
- Proktoloģija
  - taisnās zarnas un prostatas digitāla izmeklēšana.