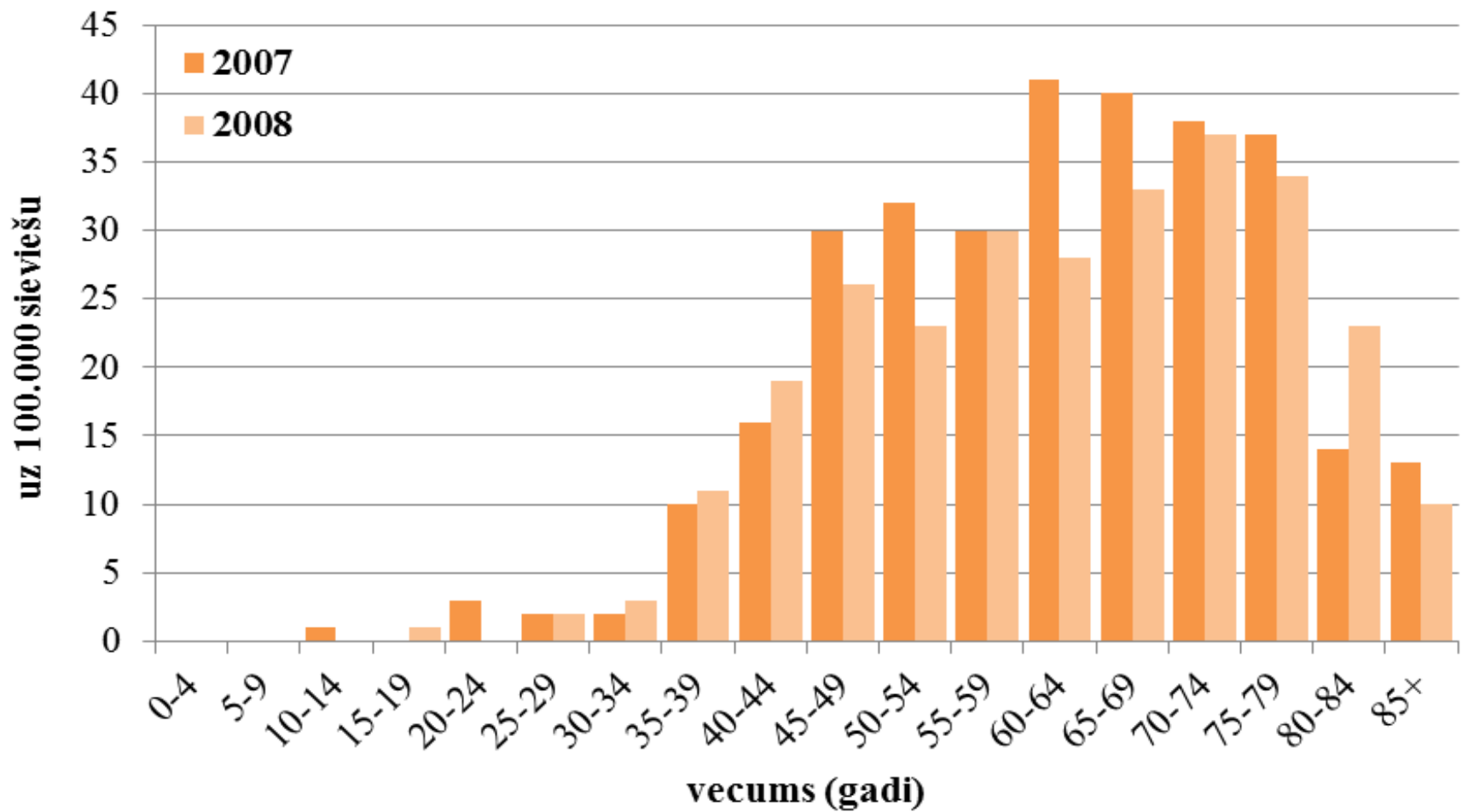




Olnīcu vēzis

RAKUS Latvijas onkoloģijas centrs
Ronalds Mačuks

- Ievads
- Olnīcu veidojumu diferenciāldiagn. ambulatorajā praksē
- Terapija
 - Ķirurģija
 - Ķīmijterapija un nozīmīgākie pētījumi olnīcu vēža terapijā
- Recidīvs
- Skrīnings

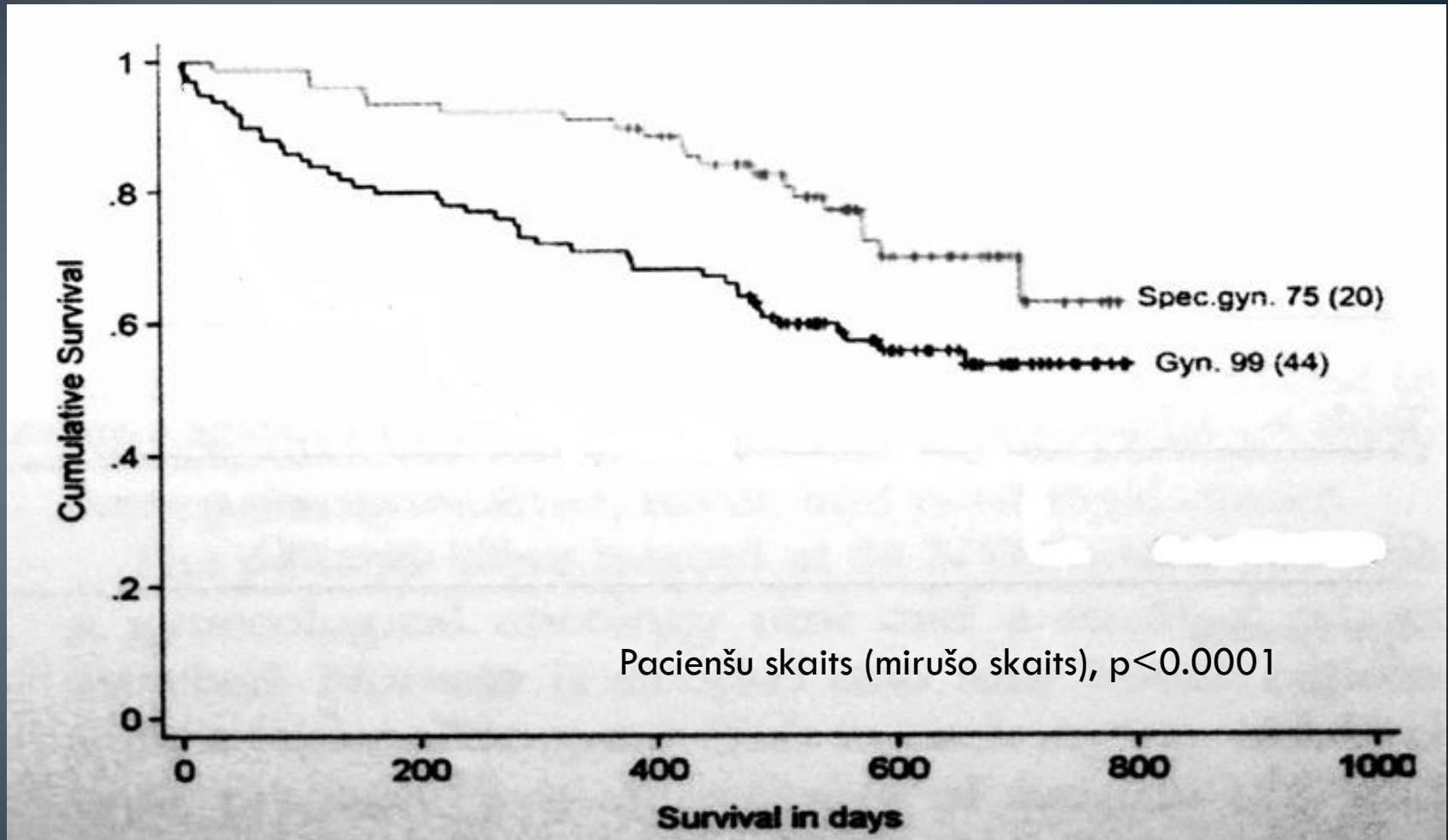


Olnīcu vēža incidence sievietēm dažādās vecuma grupās Latvijā 2007.-2008.gadā (uz 100 000 sieviešu gadā)

Ievads

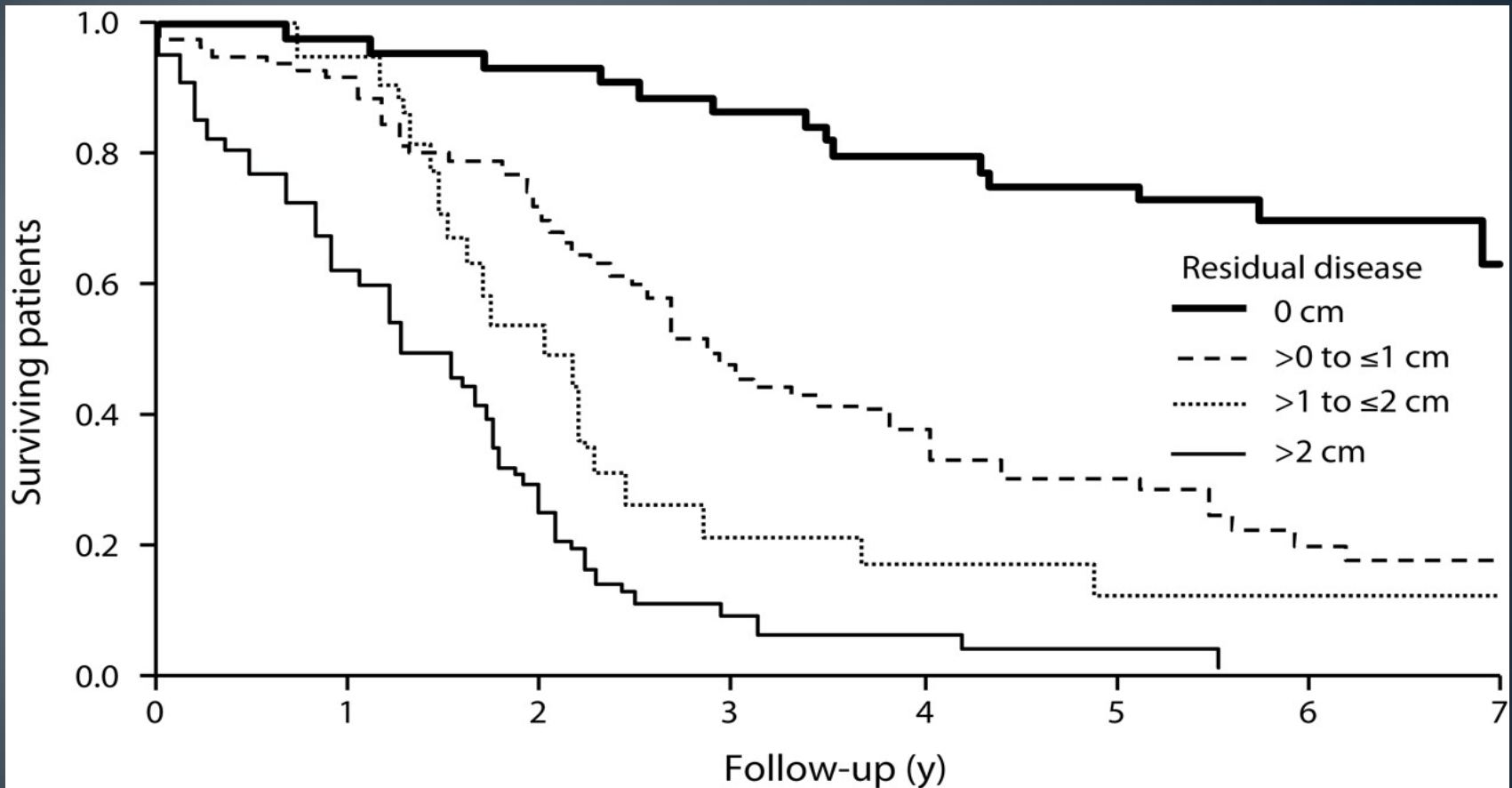
- Ļaundabīgie olnīcu audzēji
 - Epiteliāli (75-80%)
 - Embrionālā attīstības perioda (15-20%)
 - Stromāli (5%)
- RR saslimt dzīves laikā 1 no 70
- 75-80% diagnosticē III / IV stadijā
- 20% sieviešu dzīves laikā tiek diagnosticēts patoloģisks olnīcu veidojums
- ASV 5-10% sieviešu dzīves laikā tiek veikta ķirurģiska manipulācija patoloģiska olnīcu veidojuma dēļ
- 13 – 21% no tām tiek konstatēts olnīcu vēzis

Kāpēc ir svarīga precīza olnīcu audzēju diferenciāldiagnostika?



Paulsen T, Kjaerheim K, Kaern J, Tretli S, Tropé C. [Improved short-term survival for advanced ovarian, tubal, and peritoneal cancer patients operated at teaching hospitals.](#) Int J Gynecol Cancer. 2006 Jan-Feb;16 Suppl 1:11-7.

Kāpēc ir svarīga precīza olnīcu audzēju diferenciāldiagnostika?



Aletti GD, Dowdy SC, Gostout BS, et al. Aggressive surgical effort and improved survival in advanced-stage ovarian cancer. *Obstet Gynecol.* 2006;107:77-85.

Olnīcu vēža patoģenēzes teorijas

Ovulācijas teorija (*Fathalla et al., 1971*)

Gonadotropo hormonu teorija (*Cramer et al., 1983*)

Olnīcu vēzis – I un II tips (*Shih et al., 2004*)

Ektraovariālā izcelsme jeb Millera vadu izcelsmes teorija
(*Dubeau et al., 2008*)

I olnīcu vēža tips

- Lēni progresējoši, bieži slimības I stadijā, attīstās, transformējoties labdabīgiem un robežvarianta audzējiem (*Kuo et al., 2009*)
- Raksturīgas mutācijas k-ras, BRAF, c-erb B2, CTNNB1, PTEN un PIK3CA gēnos, bet reti audzēju supresorgēnā p53
- Morfológiski parasti augsti diferencēti serozas, endometrioīdas, gaiššūnu un mucinozas adenokarcinomas (*Kuo et al., 2009*)

II olnīcu vēža tips

- Agresīvi, diagnosticē vēlīnās stadijās, attīstās no intraepiteliālas olvada adenokarcinomas
- Bieži novēro *p53* un *BRCA1/2* gēnu mutācijas, reti I olnīcu vēža tipam raksturīgās mutācijas
(*Cho et al., 2009; Landen et al., 2008; Lynch et al., 2009*)
- Morfoloģiski zemu diferencētas serozas un endometrioīdas, nediferencētas adenokarcinomas
- 80% gadījumu no visiem olnīcu vēžiem

Olnīcu vēža riska faktori

- Ģimenes anamnēze RR 3.0 – 4.0 (BRCA1/BRCA2; HNPCC 40%)
- Vecums
- Nedzemdējusi
- Neauglība
 - 2 pētījumi RR 1.36-1.46 nesaistīti ar medikamentiem
 - 1 pētījums par klomifēna citrātu RR 1.67
- Agrīna menarhe, vēlīna menopauze
- Agrīna pirmā grūtniecība
- Smēķēšana (mucinozu adenokarcinomu RR 2.0)
- Liekais svars premenopauzē $\text{KMI} > 30$ RR 1.75

Olnīcu vēža riska faktori

- HAT
 - 5 gadu tīrai estrogēnu HAT RR 1.22
 - 5 gadu estrogēnu-progestīnu HAT RR1.10
 - Pēc UK Million Women Study risks būtiski bija paaugstināts lietotājām dotajā brīdī un būtiski pieauga lietojot 7 gadus un vairāk
 - Īslaicīga lietošana un lietošana anamnēzē nepaaugstināja risku
- Endometrioze RR 1.30-1.66
- Krūts vēzis anamnēzē RR 2.0
- Krūts vēzis pirms 40 g.v. RR 4.0
- Staru terapija
 - dzemdes kakla vēža terapijā pirms 30-39 gadiem RR 1.73
 - pirms 40 un vairāk gadiem RR 2.2
- IUS RR 1.76

Risku samazinošie faktori

Orālā kontracepcija

Krūts barošana (18 un vairāk mēnešu barošana samazina risku par 34%)

Olvadu ligēšana 34% ↓

Salpingovarektomija

Histerektomija

- 30-40 % riska samazinājums neatkarīgi no vecuma
- 50% samazinājums, ja pirms 15 un vairāk gadiem

Vēlīna pēdējā grūtniecība RR samazina par 80%

(<10gadiem pret sievieti, kurai dzemdības pirms 20 un vairāk gadiem)

Relatīvais olnīcu vēža risks saistībā ar dzemdību skaitu	Dzemdību skaits	Relatīvais risks (95% TI)
	3+	1
	2	1.21 (1.10-1.32)
	1	1.60 (1.43-1.79)
	0	2.12 (1.81-2.48)
Relatīvais olnīcu vēža risks saistībā ar orālo kontraceptīvu lietošanas ilgumu (vidējais)	KOK lietošanas ilgums	Relatīvais risks (99% TI)
	Nekad	1.0 (0.96-1.04)
	Mazāk par 1 gadu (0.4 gadi)	1.0 (0.91-1.10)
	1-4 gadi (2.4 gadi)	0.78 (0.73-0.83)
	5-9 gadi (6.8 gadi)	0.64 (0.59-0.69)
	10-14 gadi (11.16 gadi)	0.56 (0.50-0.62)
	15 un vairāk gadi (18.3 gadi)	0.42 (0.35-0.49)
Riska samazinājums pēc 5 gadu orālās kontracepcijas lietošanas	Laiks kopš pārtraukšanas	Riska samazinājums
	Mazāk par 10 gadiem	29%
	10-19 gadi	19%
	20-29 gadi	15%

Olnīcu veidojumu diferenciāldiagnostika ambulatorajā praksē

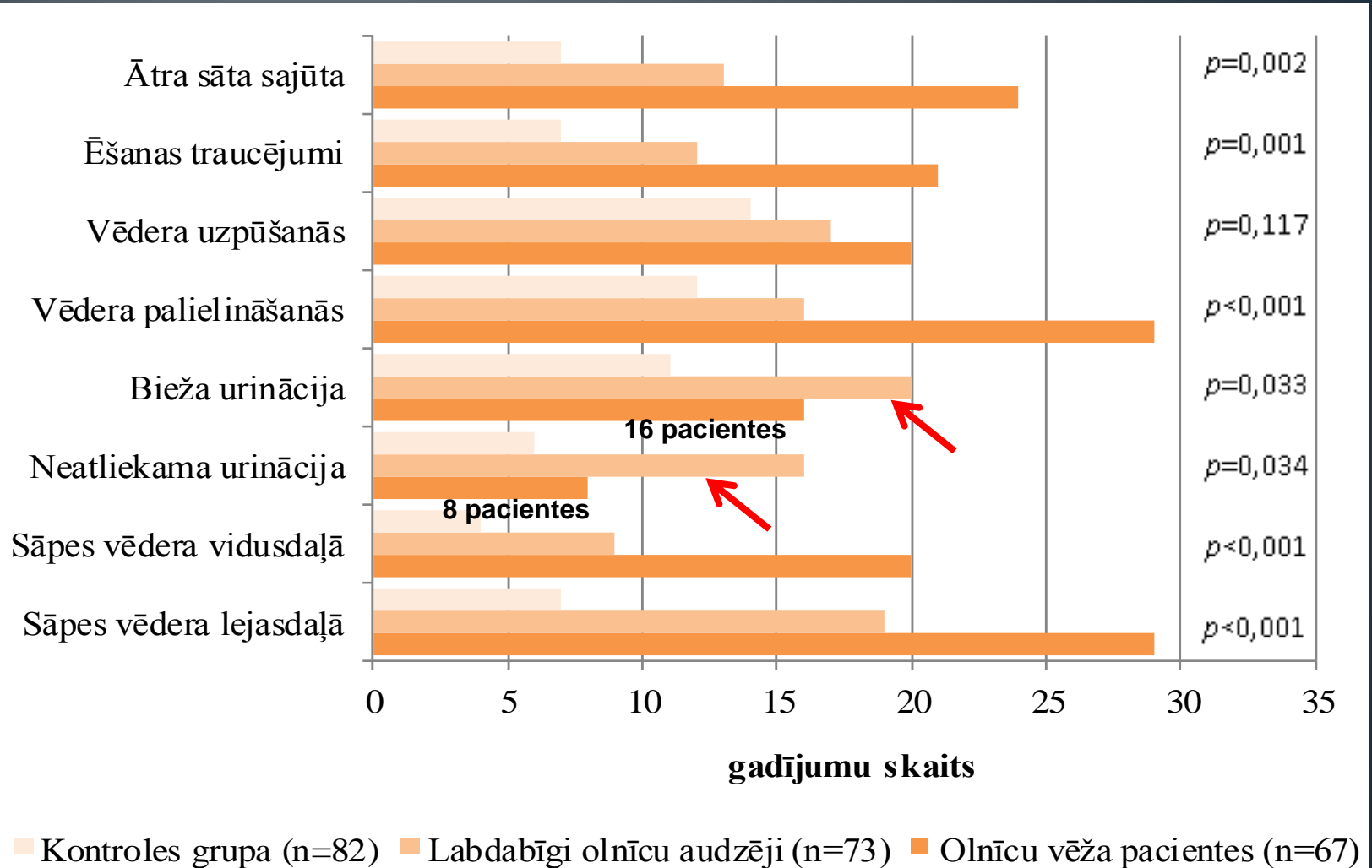
Olnīcu vēža simptomu indekss

- Sāpes vēdera lejasdaļā
- Sāpes vēdera vidusdaļā
- Neatliekama urinācija
- Bieža urinācija
- Vēdera palielināšanās
- Vēdera uzpūšanās
- Ēšanas traucējumi
- Ātra sāta sajūta

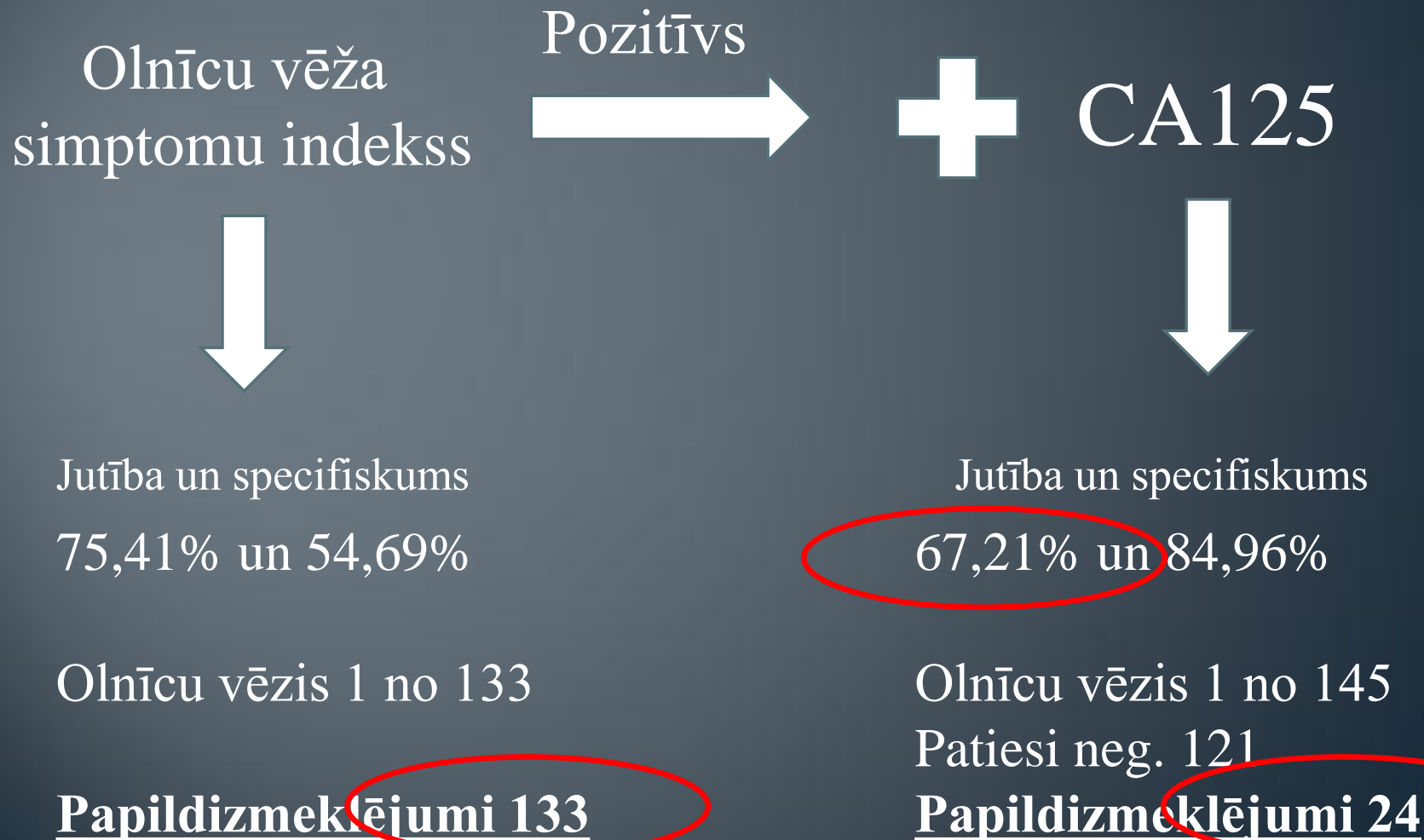
Simptomi parādījušies pēdējo 12 mēnešu laikā un atkārtojas vismaz 12 dienas mēnesī

Olnīcu vēža simptomu indeksā iekļauto simptomu biežums pētījuma grupās (gadījumu skaits)*

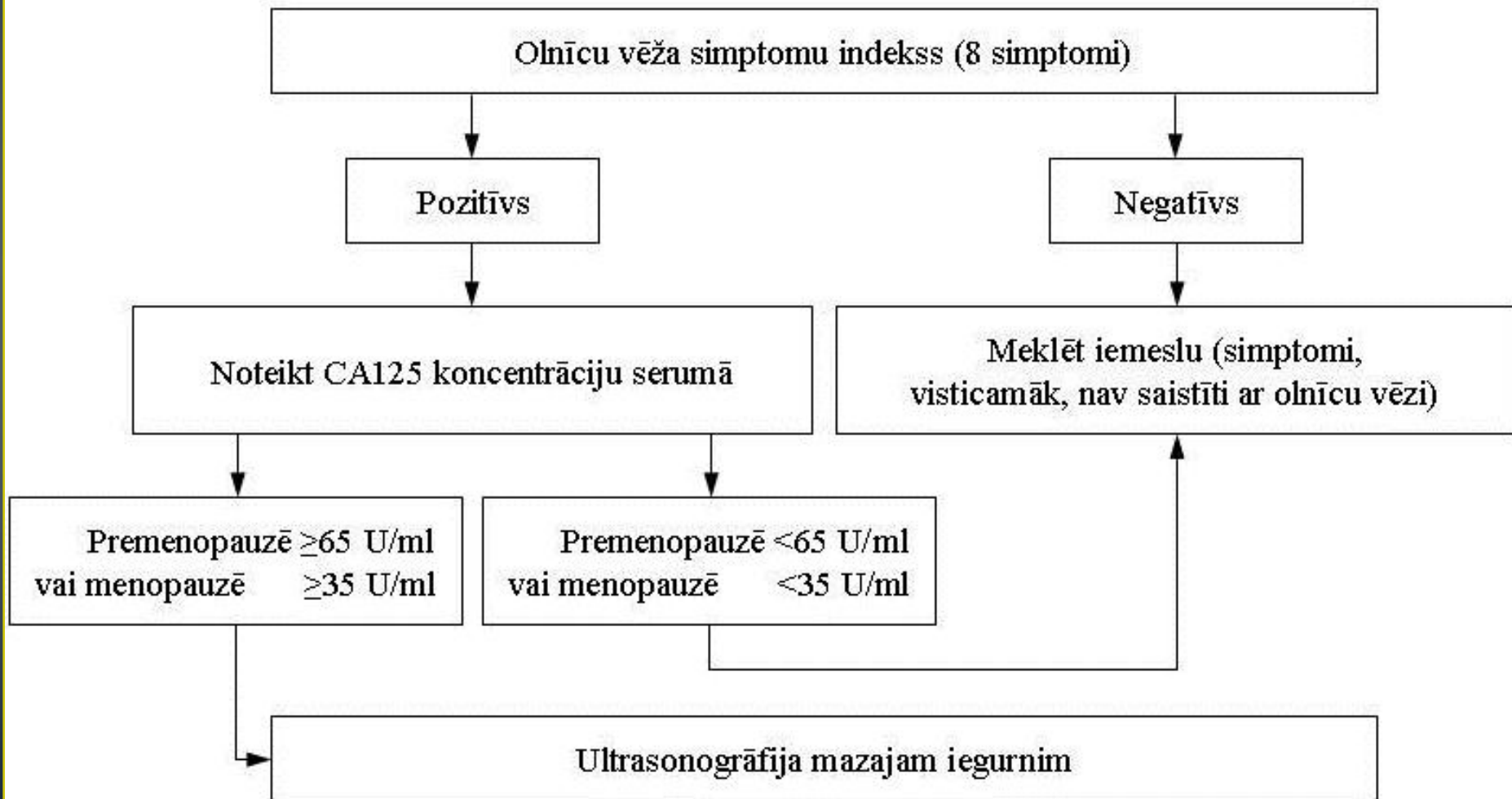
* *Kruskal-Wallis tests*



Olnīcu vēža simptomu indekss kombinācijā ar olnīcu vēža asociēto antigēnu CA125



Olnīcu vēža simptomu indeksa izmantošana klīniskajā praksē



Malignitātes riska indekss (RMI) – «Zelta standarts»

$$\text{Malignitātes riska indekss} = U \times M \times \text{CA125}$$

U – ultrasonogrāfiskais skaitlis (1 vai 3)

M – Premenopauze vai menopauze (1 vai 3)

CA125 koncentrācija absolūtajos skaitļos, U/ml

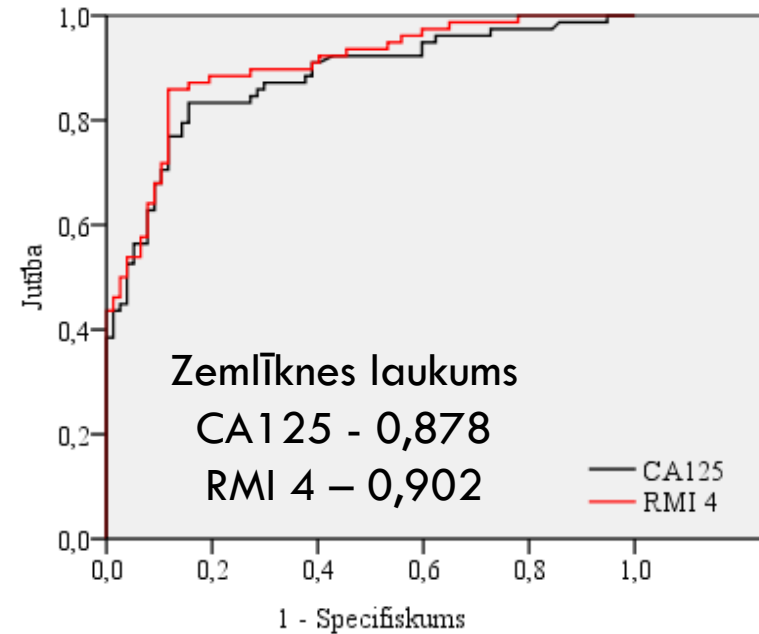
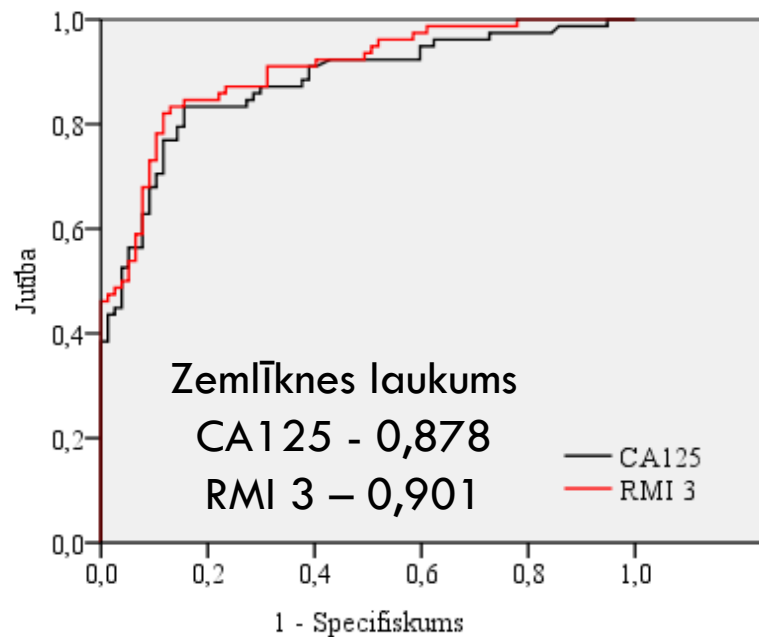
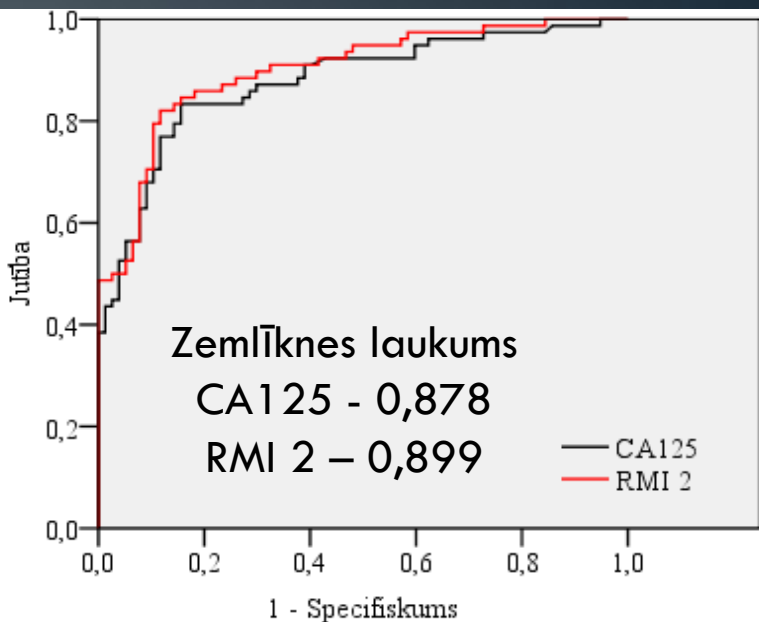
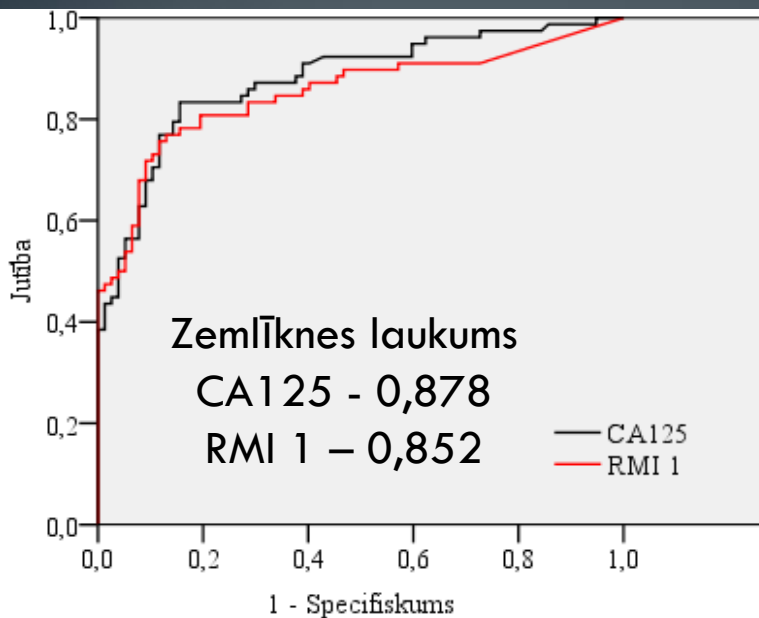
1. Veidojums ar vairākām kamerām
2. Veidojums ar sablīvējumu
3. Ascīts
4. Abpusēji veidojumi
5. Metastāzes

Malignitātes riska indeksa dažādi aprēķināšanas modeļi

RMI modeļi	Skaitlis „U” atkarībā no ultrasonogrāfisko pazīmju skaita			Skaitlis „M”	
	Nav	Viena	Divas un vairāk	Premeno p.	Menop.
RMI1 (Jacobs <i>et al.</i> , 1990)	0	1	3	1	3
RMI2 (Tingulstad <i>et al.</i> , 1996)	1	1	4	1	4
RMI3 (Tingulstad <i>et al.</i> , 1999)	1	1	3	1	3
RMI4 (Yamamoto <i>et al.</i> , 2009)*	1	1	4	1	4

*RMI4 papildus reizinājums ar audzēja izmēru: 1, ja < 7cm; 2, ja > 7cm

Četru malignitātes riska indeksu diagnostiskā precizitāte





Contents lists available at ScienceDirect

European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ejogrb

External validation of the adapted Risk of Malignancy Index incorporating tumor size in the preoperative evaluation of adnexal masses

Petronella A.J. van den Akker^{a,*}, Petra L.M. Zusterzeel^a, Anette L. Aalders^b, Marc P.L.M. Snijders^c, Rahul A.K. Samlal^d, Jos H.A. Vollebergh^e, Kirsten B. Kluivers^a, Leon F.A.G. Massuger^a

^a Radboud University Nijmegen Medical Centre, Department of Obstetrics and Gynecology, Nijmegen, The Netherlands

^b Rijnstate Hospital, Department of Obstetrics and Gynecology, Arnhem, The Netherlands

^c Canisius-Wilhelmina Hospital, Department of Obstetrics and Gynecology, Nijmegen, The Netherlands

^d Gelderse Vallei Hospital, Department of Obstetrics and Gynecology, Ede, The Netherlands

^e Bernhoven Hospital, Department of Obstetrics and Gynecology, Oss, The Netherlands

Table 3
Performances of RMI-3 and RMI-4^a at different cutoff levels.

Cutoff	Sensitivity (%)		Specificity (%)		PPV ^b (%)		NPV ^c (%)		Accuracy (%)		
	RMI-3	RMI-4	RMI-3	RMI-4	RMI-3	RMI-4	RMI-3	RMI-4	RMI-3	RMI-4	
100	350	81	76	68	75	32	36	95	94	70	75
120	400	78	75	76	77	38	37	95	94	76	76
200	450	76	74	82	79	45	40	95	94	81	78
250	500	72	73	86	81	49	41	94	94	84	79
300	550	68	73	87	82	50	43	94	94	84	81

^a RMI = Risk of Malignancy Index.

^b PPV = positive predictive value.

^c NPV = negative predictive value.

($p = 0.001$)

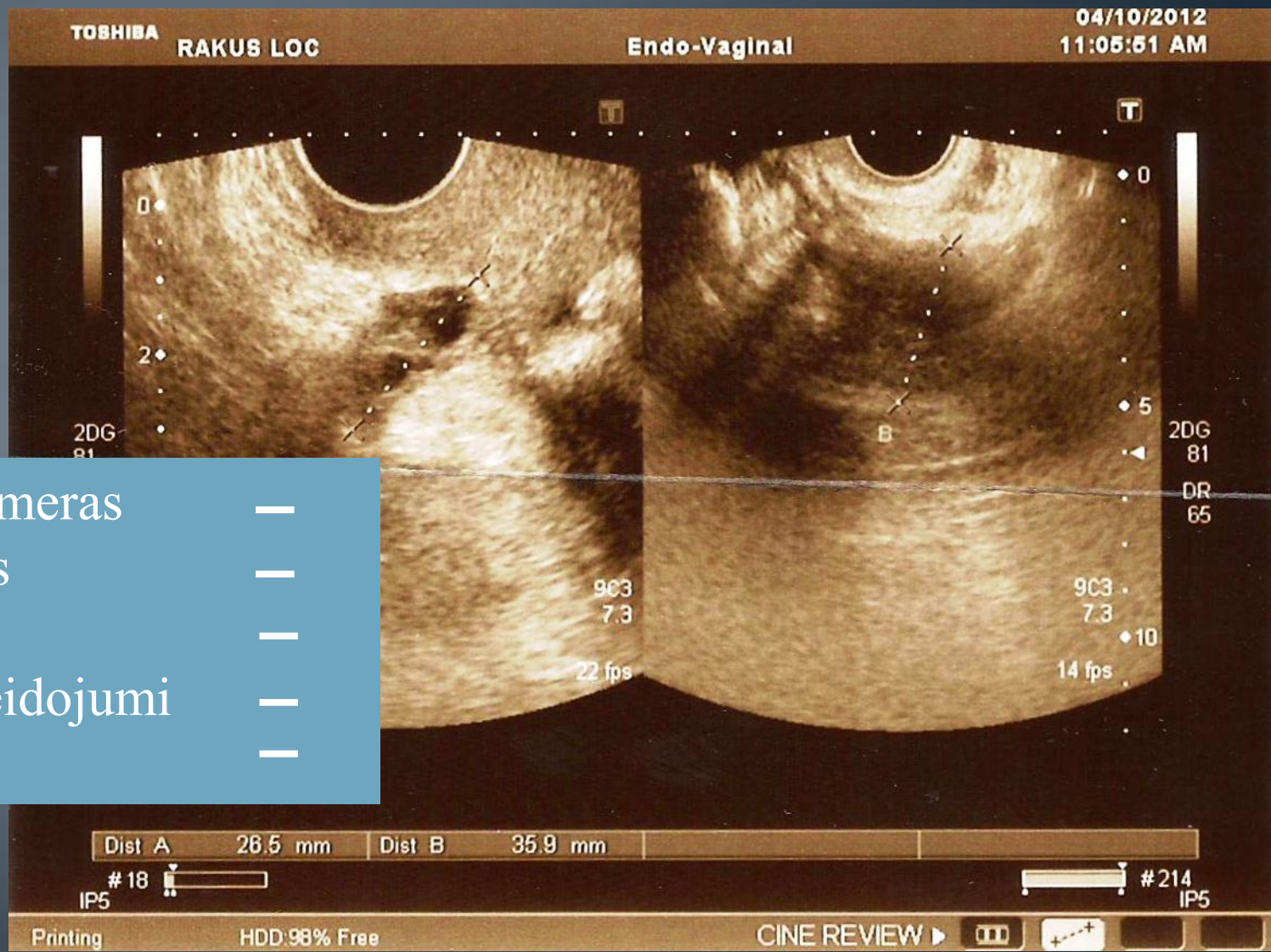
RMI robežvērtības - RCOG vadlīnijas

Olnīcu vēža risks

RMI	Zems risks	< 25	Vidējs risks	250 >	Augsts risks
Olnīcu vēzis	2%		21%		75%

Klīniskais gadījums nr.1

(Neskaidras sāpes vēdera lejasdaļā no 28.jūnija)
63 g.v., Menopauze no 50 g.v., P - 0, Ab - 5



Vairākas kameras —
Sablīvējums —
Ascīts —
Abpusēji veidojumi —
Metastāzes —

CA125 – 243 U/ml



- Vairākas kameras —
- Sablīvējums —
- Ascīts ✕
- Abpusēji veidojumi —
- Metastāzes —

1 USS pazīme

Malignitātes riska indekss = U x M x CA125

$$\text{RMI} = 1 \times 3 \times 234 = 702$$

Olnīcu adenokarcinoma FIGO IIIC

Klīniskais gadījums nr.2

Nejauša atrade prof.vizītes laikā, 67 g.v., Menop.
 no 47 g.v., P - 1, Ab - 0, CA125 - 545 U/ml



- Vairākas kameras —
- Sablīvējums ✕
- Ascīts —
- Abpusēji veidojumi —
- Metastāzes —

Malignitātes riska indekss = U x M x CA125

$$\text{RMI} = 1 \times 3 \times 545 = 1635$$

Olnīcu adenokarcinoma FIGO IIIC

Klīniskais gadījums nr.3

Sāpes vēdera lejasdaļā, vēdera palielināšanās apjomā no 2011.g. novembra; 81 g.v., Menopauze no 46 g.v., P - 0, Ab - 0, CA125 - 1090 U/ml

- Vairākas kameras —
- Sablīvējums ✕
- Ascīts —
- Abpusēji veidojumi ✕
- Metastāzes —

GE Rigas Austrumu KUS, LOC 13/11/12 09:22:45 MI 0.4 Tis 0.1 3.5C Abdomen

0- 10- 20-

GE

B Frq 5.0 MHz
Gn 58
EIA 07
Map C1010
D 22.0 cm
DR 72
FR 20 Hz
AO 100%

(C) Angle
(V) Renal Volume
(.) A/B Ratio
(.) Aorta Diameter
(/) Renal Length
Worksheet

1 L	7.83 cm
2 L	6.29 cm
3 L	3.82 cm
4 L	15.72 cm
5 L	14.47 cm
d	10.66 cm
L	0.00 cm

2 USS pazīmes

Measure Mode 1 2 3 4 5
% Stenosis Volume Side Angle Renal Volume A/B Ratio
Cursor Select

13/11/12 09:23:08 **Win** Place the first point M&A Scroll

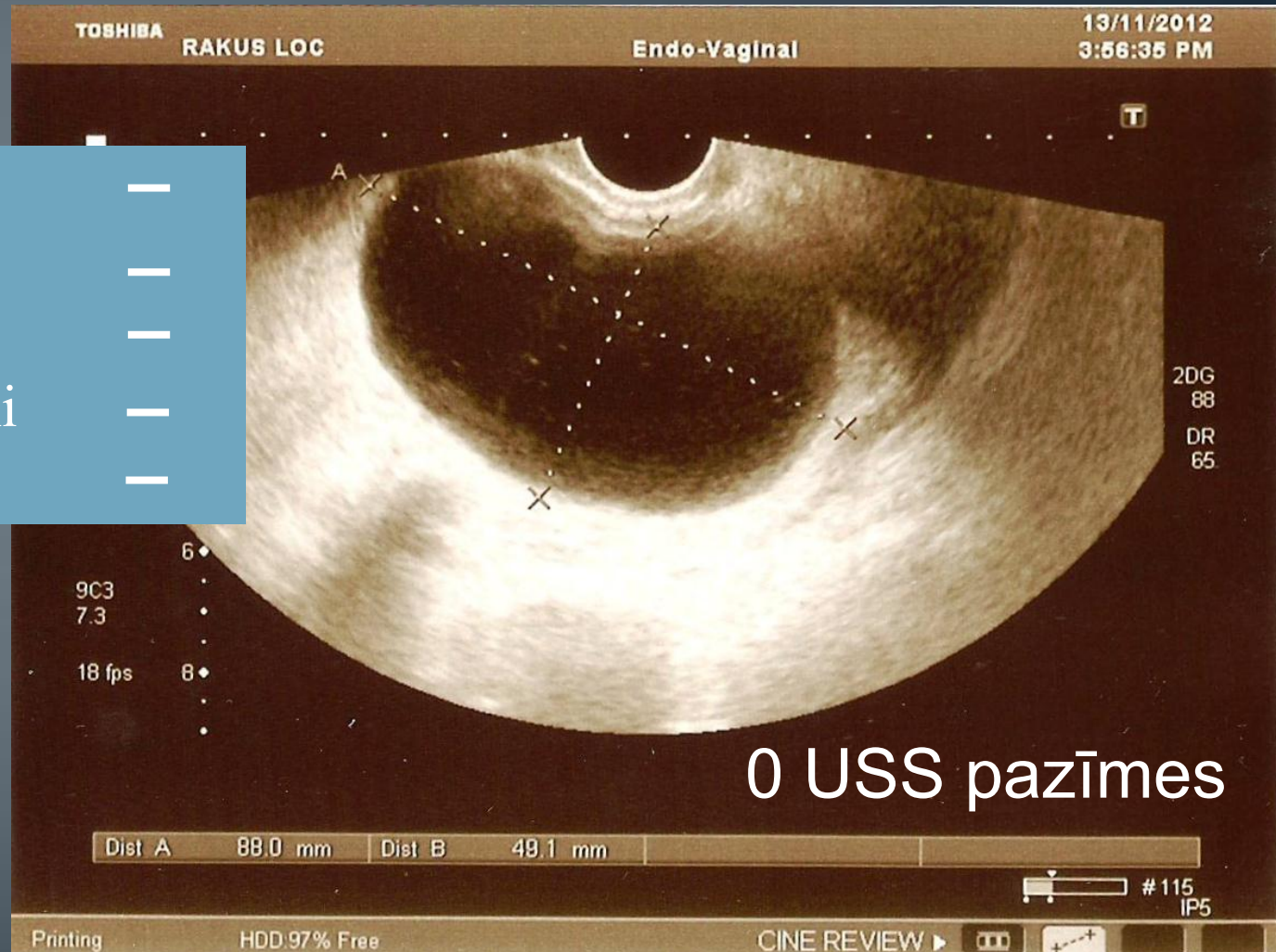
Malignitātes riska indekss = U x M x CA125

$$\text{RMI} = 3 \times 3 \times 1090 = 6540$$

Olnīcu adenokarcinoma FIGO IIIC

Klīniskais gadījums nr.4

Nejauša atrade prof.vizītes laikā, 63 g.v., Menop.
no 33 g.v., P - 2, Ab – 3, CA125 – 12,71 U/ml



- Vairākas kameras —
- Sablīvējums —
- Ascīts —
- Abpusēji veidojumi —
- Metastāzes —

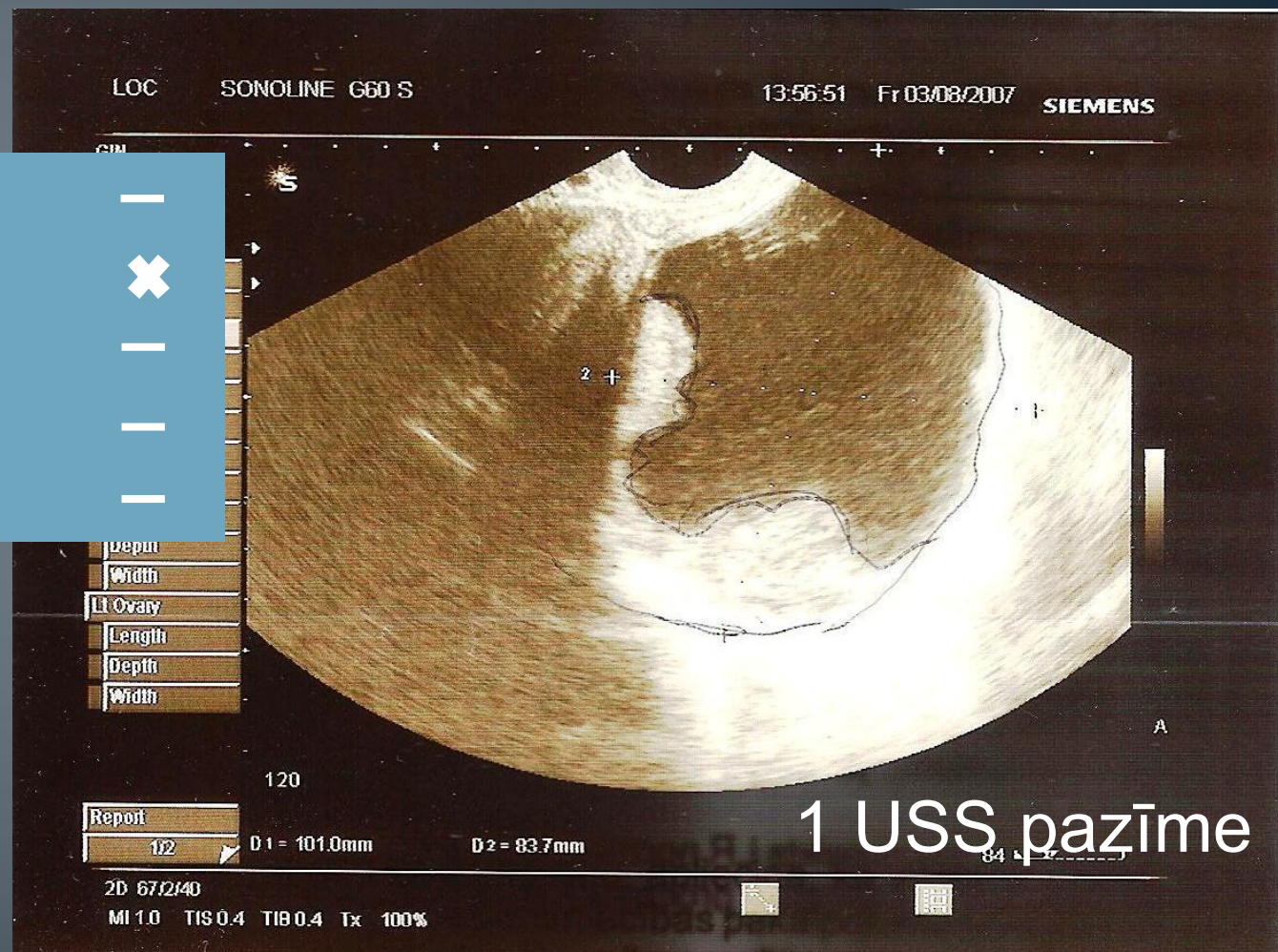
Malignitātes riska indekss = U x M x CA125

$$\text{RMI} = 1 \times 3 \times 12,7 = 38,1$$

Olnīcas cistadenoma

Klīniskais gadījums nr.5

56 g.v., M.P. 53 g.v., CA125 – 11,9 U/ml



Vairākas kameras —

Sablīvējums ✕

Ascīts —

Abpusēji veidojumi —

Metastāzes —

Malignitātes riska indekss = U x M x CA125

$$\text{RMI} = 3 \times 1 \times 11,9 = 35,7$$

Olnīcu adenokarcinoma IA

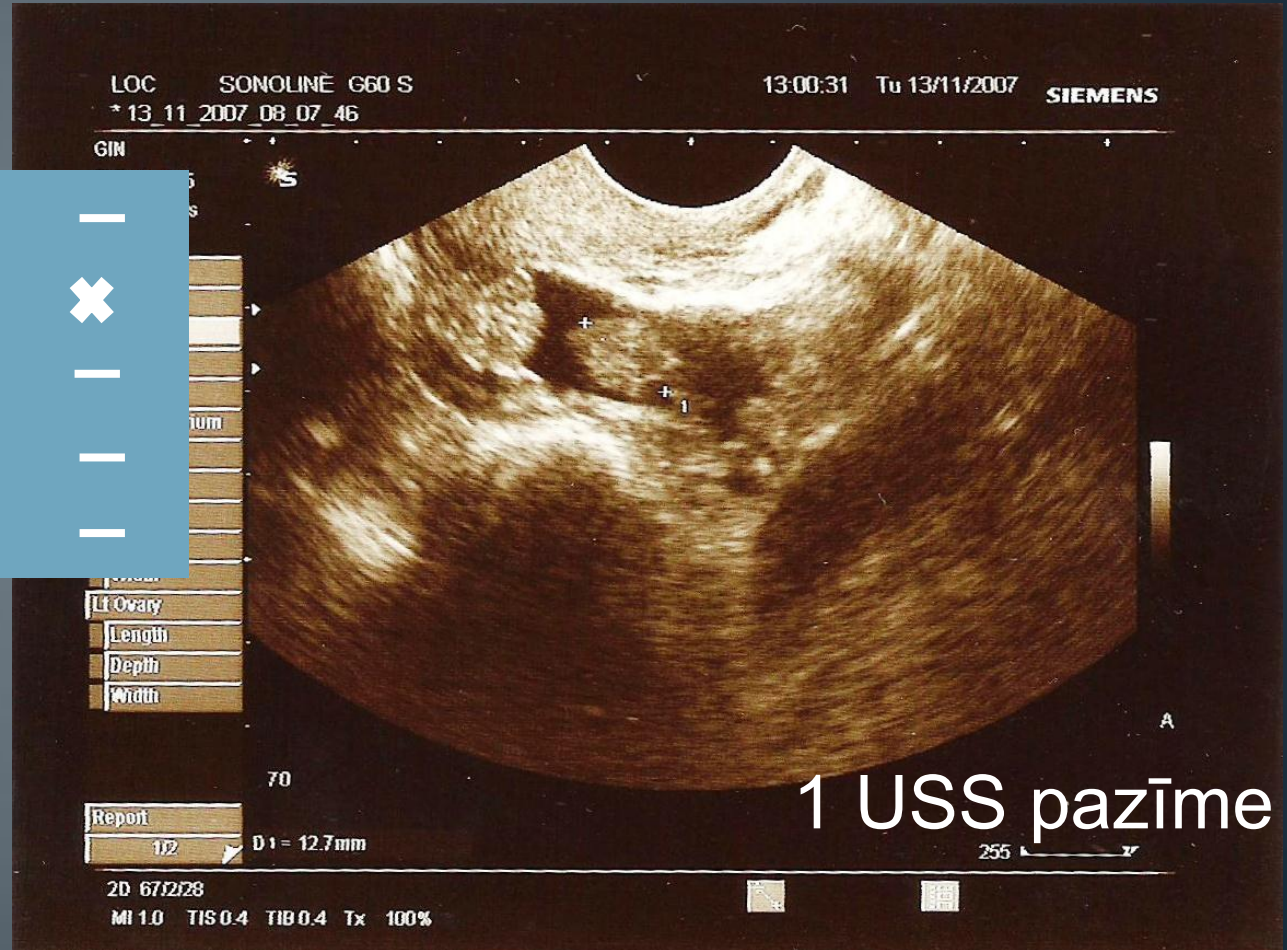
Malignitātes riska indekss = U x M x CA125

$$\text{RMI} = 1 \times 3 \times 343,3 = 1029,9$$

Olnīcu adenokarcinoma FIGO IIIC

Klīniskais gadījums nr.6

44 g.v., P.M. pirms 8 dienām



Vairākas kameras —

Sablīvējums ×

Ascīts —

Abpusēji veidojumi —

Metastāzes —

Izmeklējuma rezultāti

14.11.07

Reg.num.

17764 / 17764

M.kods	An.nosaukums	Rezultāts	Norma
46152	CEA	1,91	0-5 ng/ml
46153	OM-MA, CA 125	2,13	0-21 U/ml
46151	AFP	1,29	<6 ng/ml

$$\text{RMI} = 1 \times 3 \times 2,13 = 6,39$$

Olnīcu dermoīda cistadenoma

Klīniskais gadījums nr.7

52 g.v., P.M.pirms 7 dienām, CA125 – 137,9 U/ml



Vairākas kameras
Sablīvējums
Ascīts
Abpusēji veidojumi
Metastāzes

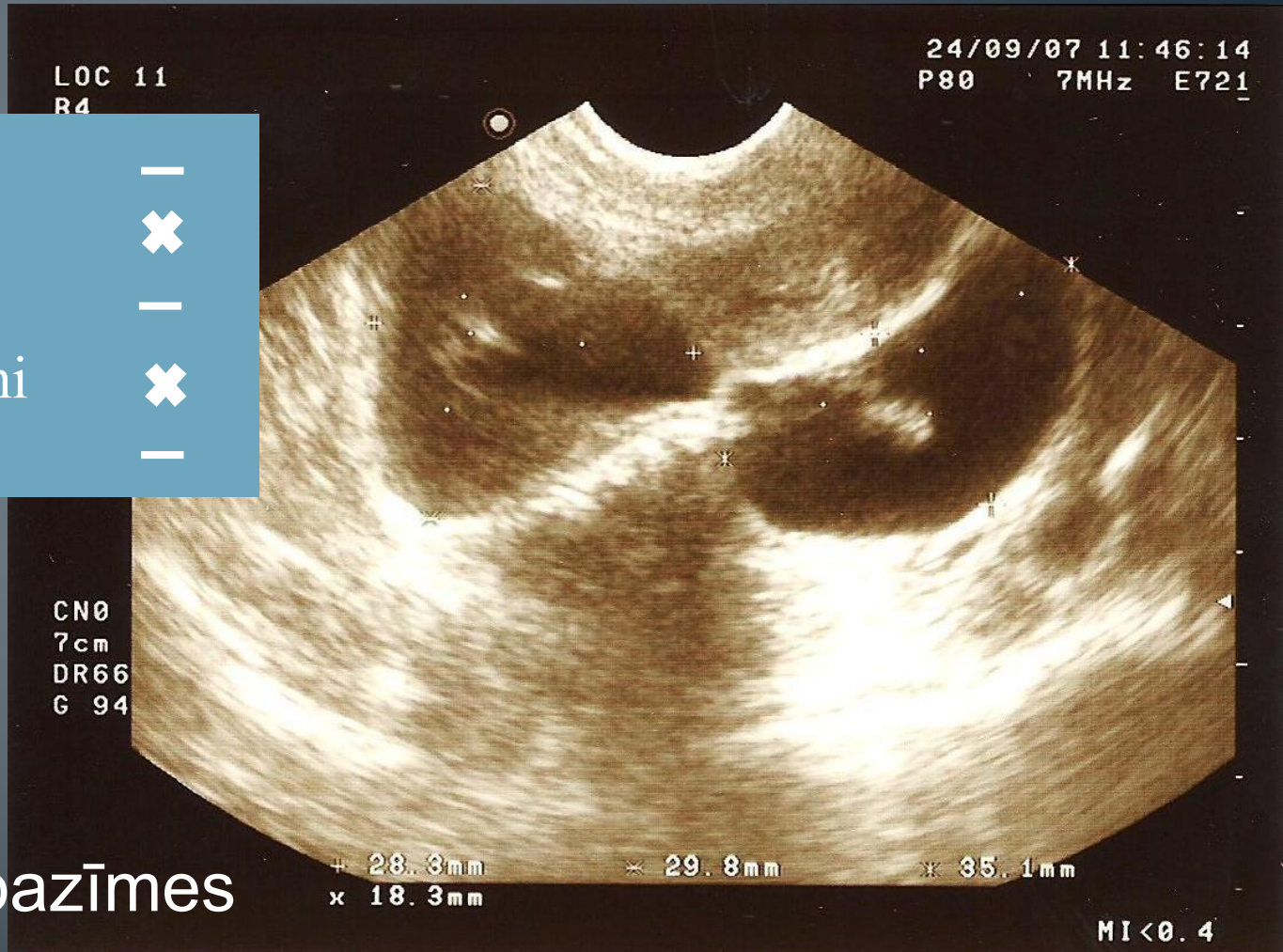
Malignitātes riska indekss = U x M x CA125

$$\text{RMI} = 1 \times 1 \times 137,9 = 137,9$$

Endometroīda olnīcas cistadenoma

Klīniskais gadījums nr.8

79 g.v., M.P. 46 g.v., Ca125 – 10,07 U/ml



Vairākas kameras	—
Sablīvējums	✘
Ascīts	—
Abpusēji veidojumi	✘
Metastāzes	—

2 USS pazīmes

Malignitātes riska indekss = U x M x CA125

$$\text{RMI} = 3 \times 3 \times 10,07 = 90,63$$

Abpusējas serozas olnīcu cistadenomas

Citi biomarkķieri olnīcu audzēju diferenciāldiagnostikā

HE4 robežkoncentrācijas

Table 5

Comparison of the sensitivity, and specificity, utilizing different cutoffs for CA125, HE4, and ROMA in women with EOC. Pre = premenopausal, Post = postmenopausal.

Marker	Current cutoffs		Alternate cutoffs	
CA125	35 U/mL for all women	Sens:	Pre: 200 U/mL	Sens:
		90.8%	Post: 35 U/mL	81.5%
		Spec:		Spec:
		67.1%		92.9%
HE4	Pre: 70 pmol/L Post: 140 pmol/L	Sens:	70 pmol/L for all women	Sens:
		56.9%		78.5%
		Spec:		Spec:
		96.9%		93.5%

Serum HE4 as a useful biomarker in discriminating ovarian cancer from benign pelvic disease.

Zheng H, Gao Y.

TABLE 1. Serum HE4 and CA125 levels in patients with different benign pelvic diseases

Diagnosis	n (%)	HE4 (pmol/L)		CA125 (U/mL)	
		Median	Range	Median	Range
All benign diseases	126 (100)	39.0	5.0–543.0	18.2	3.4–2067.0
Mature teratoma	33 (26.2)	34.0	5.0–55.0	14.9	3.4–606.0
Ovarian endometriosis	21 (16.7)	38.0	16.0–62.0	51.0	12.2–440.3
PID	17 (13.5)	37.5	6.0–384.0	88.7	6.0–2067.0
Thecoma/fibroma	11 (8.7)	47.9	27.0–543.0	24.7	5.8–641.0
Leiomyoma	11 (8.7)	37.5	20.0–52.0	15.0	5.0–39.6
Mucinous cystadenoma	10 (7.9)	79.0	26.0–248.0	39.0	11.2–172.4
Simple cyst	8 (6.4)	27.9	8.0–41.0	12.7	7.2–65.5
Serous cystadenoma	6 (4.8)	62	25.0–140.0	19.9	9.2–488.6
Other benign disease	9 (7.1)	—	10.0–49.0	—	6.2–62.7



ELSEVIER

Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

Gynecologic Oncology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ygyno



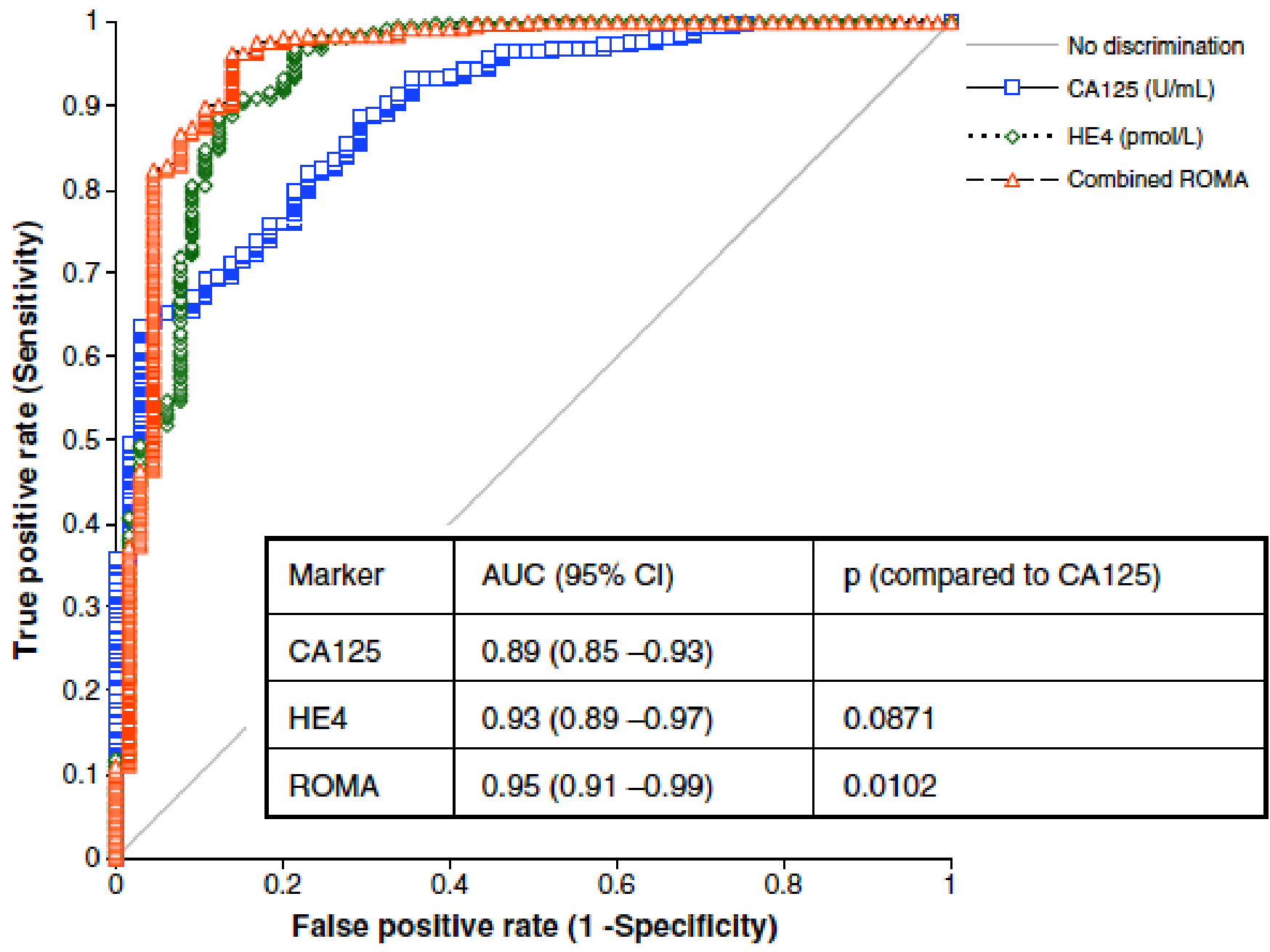
The use of HE4 in the prediction of ovarian cancer in Asian women with a pelvic mass

Karen K.L. Chan ^{a,*}, Chi-An Chen ^b, Joo-Hyun Nam ^c, Kazunori Ochiai ^d, Sarikapan Wilailak ^e,
Aw-Tar Choon ^f, Subathra Sabaratnam ^g, Sudarshan Hebbar ^{h,1}, Jaganathan Sicken ^h,
Beth A. Schodin ^h, Walfrido W. Sumpaco ⁱ

Table 1

Geographical distribution, histological types and distribution of disease for pre- and postmenopausal women.

Area	Number of women	
	Benign	Malignant
Hong Kong	21	3
Japan	7	11
Korea	135	35
Taiwan	11	13
Thailand	111	10
Philippines	37	20
Total	322	92



ROMA – *risk of ovarian malignancy algorithm*

ROMA algorithmam: (n=531)

Premenopauzē

$$PI = -12.0 + 2.38 * \ln(HE4) + 0.0626 * \ln(CA125)$$

Menopauzē

$$PI = -8.09 + 1.04 * \ln(HE4) + 0.732 * \ln(CA125)$$

$$\text{Risks} = \exp(PI) / [1 + \exp(PI)]$$

$$\text{Premenopauzē} \geq 13.1\%$$

$$\text{Menopauzē} \geq 27.7\%$$

ONCOLOGY

Comparison of a novel multiple marker assay vs the Risk of Malignancy Index for the prediction of epithelial ovarian cancer in patients with a pelvic mass

Richard G. Moore, MD; Moune Jabre-Raughley, MD; Amy K. Brown, MD; Katina M. Robison, MD; M. Craig Miller, BS; W. Jeffery Allard, PhD; Robert J. Kurman, MD; Robert C. Bast, MD; Steven J. Skates, PhD

TABLE 1

Pathology distribution for all cases with imaging scores

Pathology	Premenopausal, n	Postmenopausal, n	All patients, n
Benign	180	132	312
EOC	16	107	123
LMP	16	6	22
Total	212	245	457

EOC, epithelial ovarian cancer; LMP, low malignant potential.

Moore. Comparison of a novel multiple marker assay vs the RMI. *Am J Obstet Gynecol* 2010.

ROMA pret RMI 1.modeli

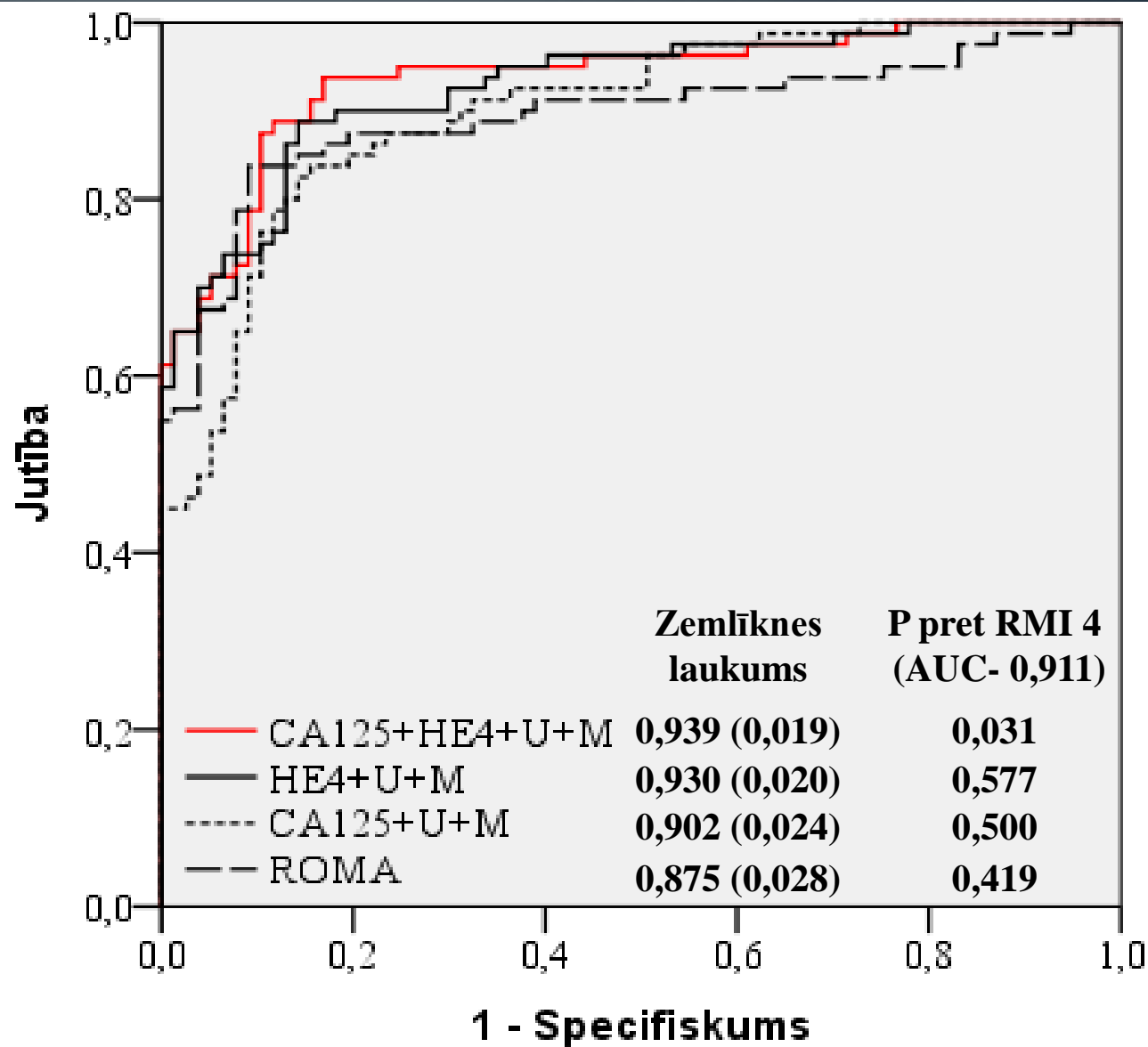
TABLE 4

Comparison of the receiver operating characteristic–area under curve for Risk of Ovarian Malignancy Algorithm and Risk of Malignancy Index

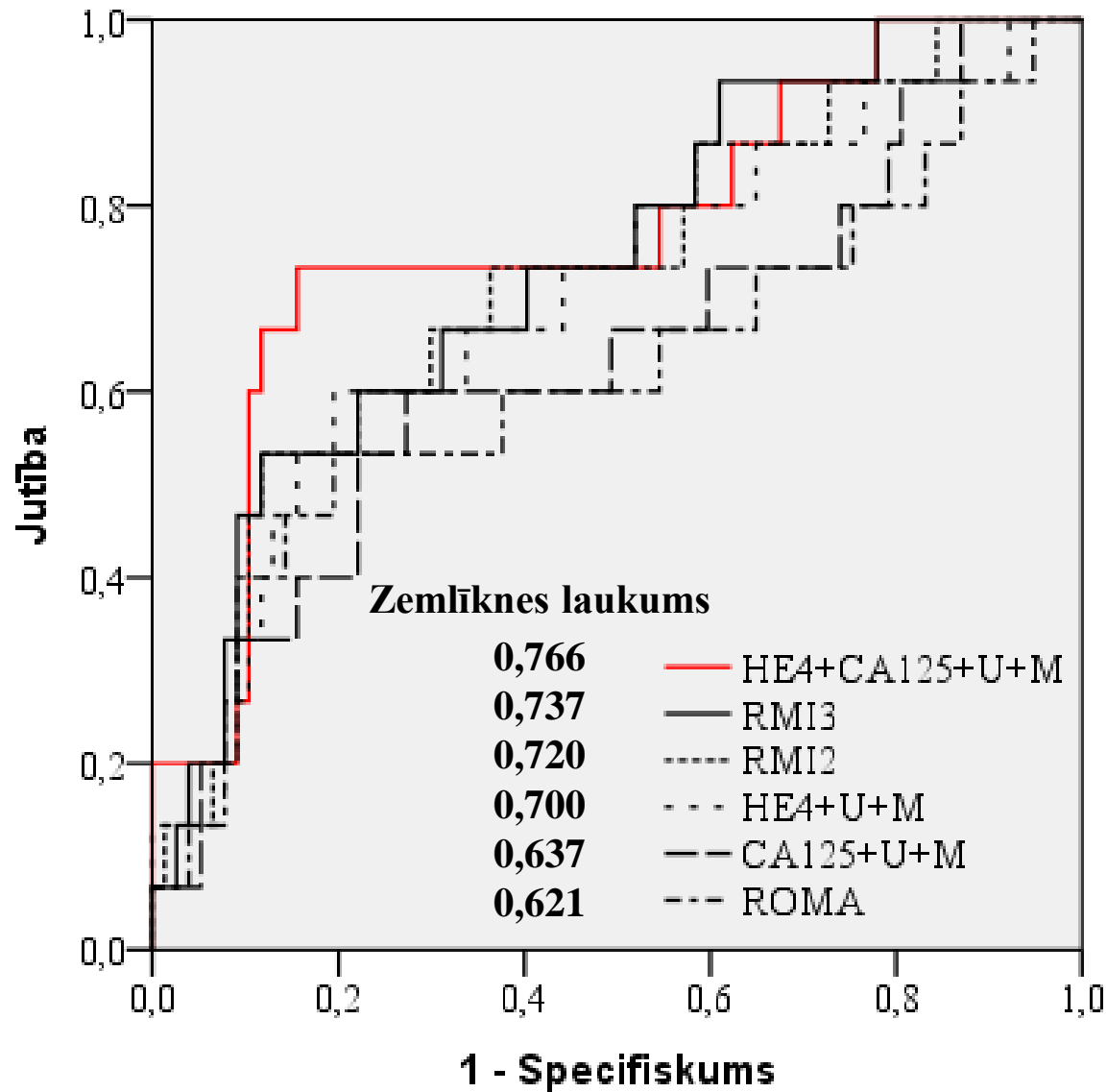
Group	n (%)		ROC–AUC (95% CI)		P value
	Benign	Cancer	ROMA	RMI	
Benign vs EOC and LMP	312 (68)	145 (32)	91.3% (88.2–94.4)	84.4% (79.8–88.9)	.0015
Benign vs stage I–IV EOC	312 (72)	123 (28)	95.3% (93.0–97.5)	87.0% (82.5–91.6)	.0001
Benign vs stage I–II EOC	312 (90)	34 (10)	90.9% (85.7–96.0)	76.2% (67.0–85.5)	.0007

CA125 + HE4 + USS (HE4 + RMI)

Olnīcu vēža diagnostisko testu precizitāte neatkarīgi no audzēja stadijas



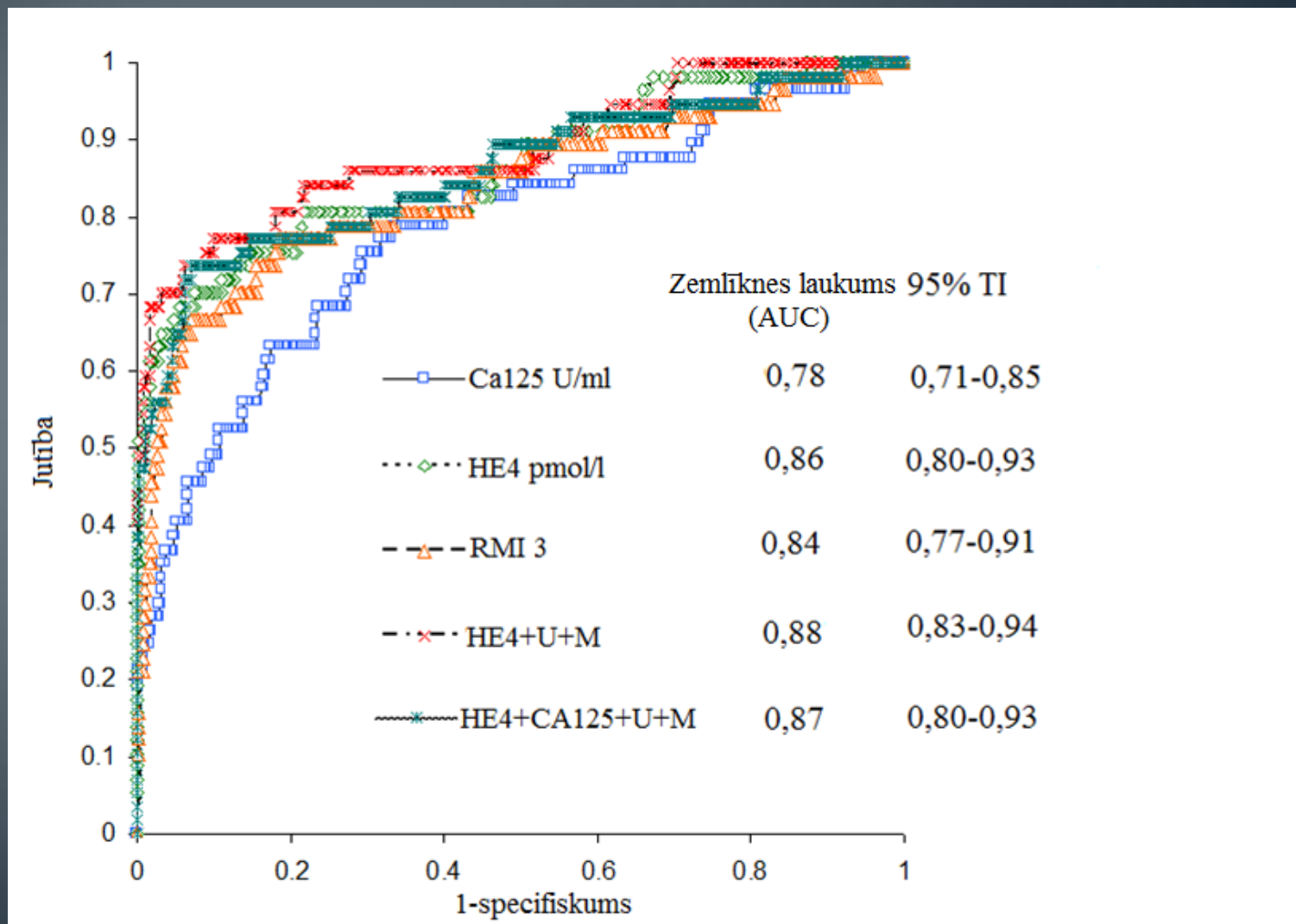
Diagnosticisko testu precizitāte agrīnu olnīcu vēža stadiju diagnostikā



Diagnosticisko testu salīdzinājums Āzijas Klusā okeāna valstu olnīcu vēža biomarķieru izpētes grupas pētījuma paraugkopā

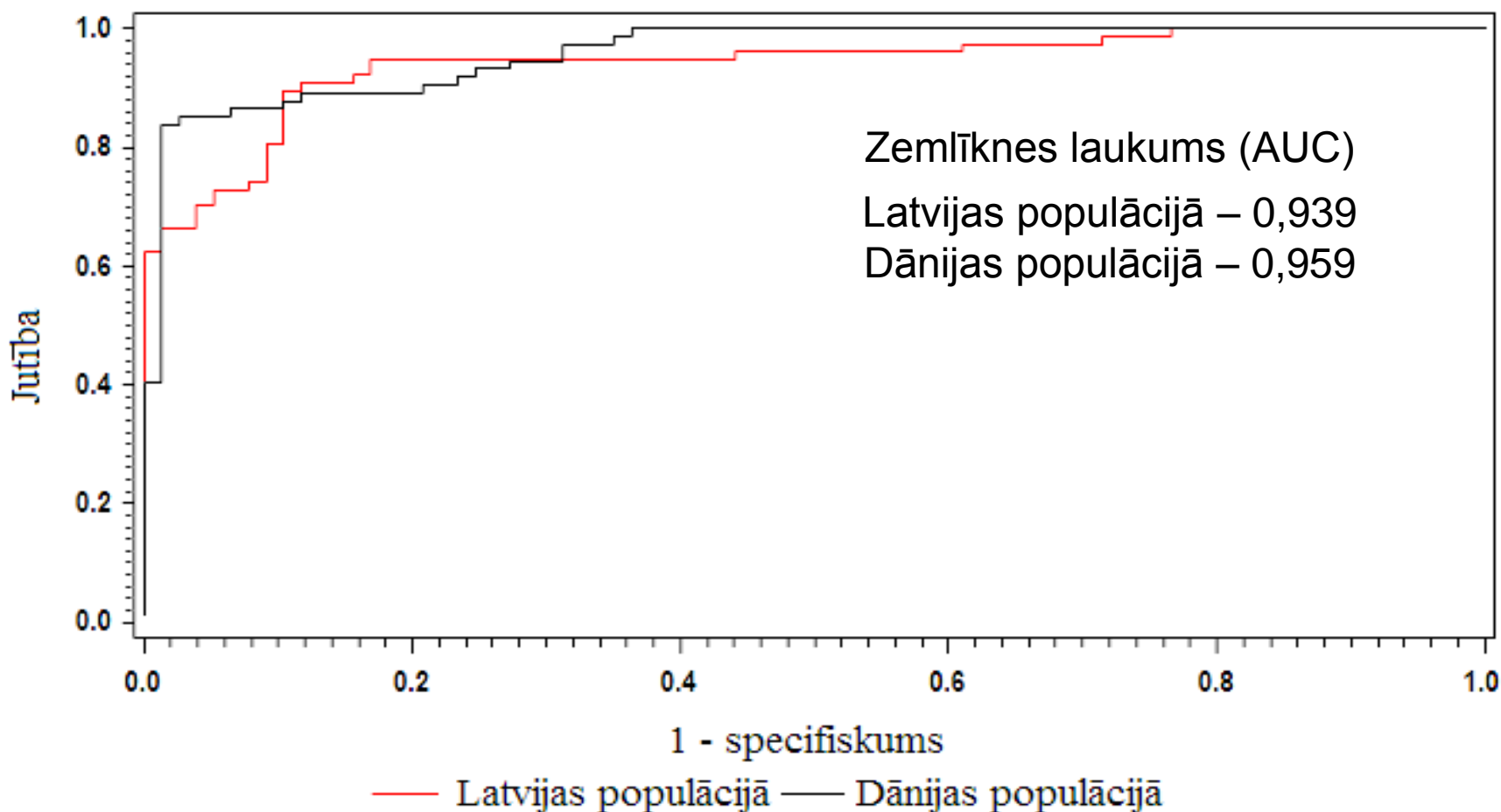
58 pacientes ar ļaundabīgiem olnīcu audzējiem

271 paciente ar labdabīgiem olnīcu audzējiem



Diagnosticiskais tests CA125+HE4+U+M „Danish Pelvic Mass Project” paraugkopā

74 pacientes ar ļaundabīgiem olnīcu audzējiem
77 pacientes ar labdabīgiem olnīcu audzējiem



Olnīcu vēža riska aprēķināšanas kalkulators

Indikācijas kalkulatora izmantošanai, rezultātu interpretācija. [lasīt vairāk >>](#)

Vārds: _____ Uzvārds: _____ Personas kods: _____	
Ja paciente ir premenopauzē, ievadiet 1; Ja menopauzē, ievadiet 3	<input type="text"/>
Ievadiet CA125 koncentrāciju, kas noteikta serumā, U/ml	<input type="text"/>
Ievadiet HE4 koncentrāciju, kas noteikta serumā, pmol/l	<input type="text"/>
Ievadiet ultrasonogrāfisko skaitli: 1, ja nav pazīmju, kas norāda uz olnīcu veidojuma malignitāti 1, ja ir viena pazīme, kas norāda uz olnīcu veidojuma malignitāti 3, ja ir divas vai vairāk pazīmes, kas norāda uz olnīcu veidojuma malignitāti	<input type="text"/>
<input type="button" value="Rēķināt"/>	
Ultrasonogrāfiskās pazīmes, kas norāda uz olnīcu veidojuma malignitāti: -Veidojums ar vairākām kamerām -Veidojums ar sablīvējumu -Ascīts -Abpusēji veidojumi -Metastāzes	



Diagnostiskajam testam piemīt 95% olnīcu vēža diagnostiskā jutība pie 75% specifiskuma.

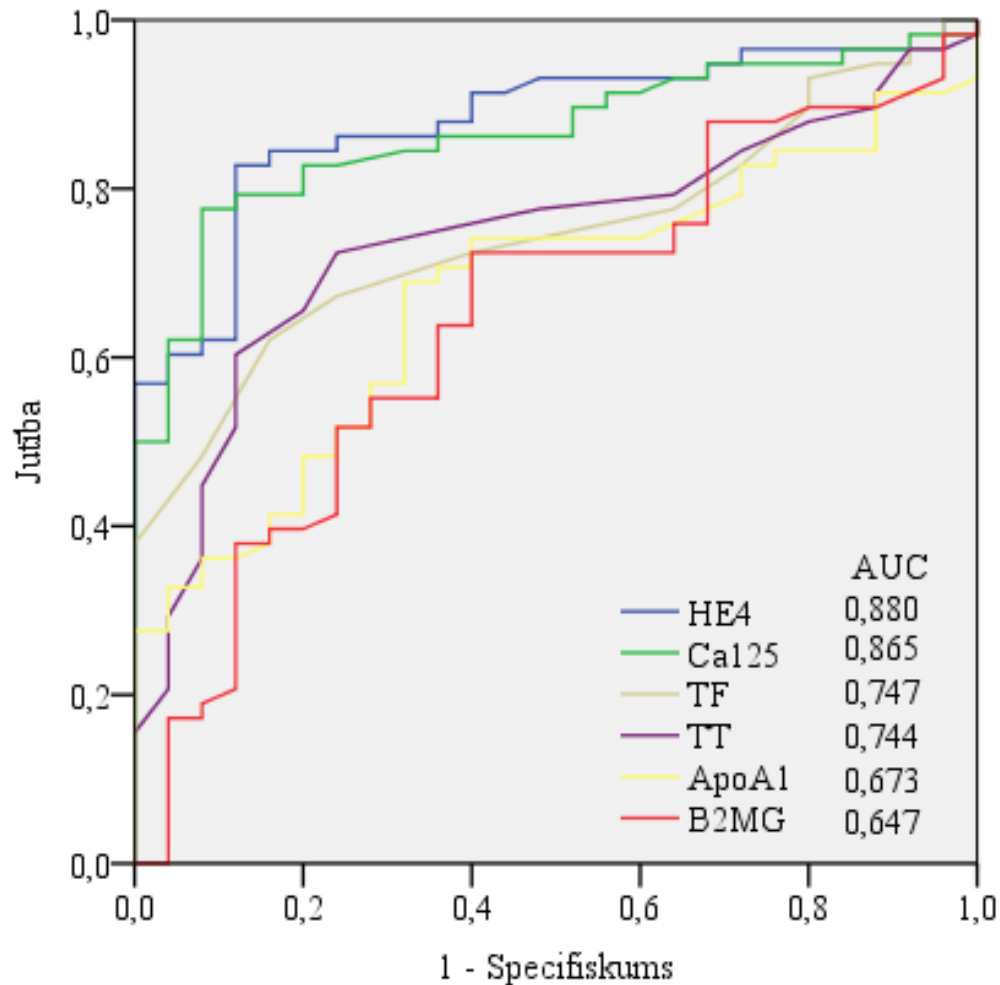
Indikācijas HE4 noteikšanai serumā

- Augsts operācijas risks blakusslimību dēļ
- Paredzamas tehniskas grūtības veikt pilna apjoma operāciju
- Aizdomas par endometriozi

Biomarķieru individuālā precizitāte

83 pacientes ar olnīcu vēzi

77 pacientes ar labdabīgiem olnīcu audzējiem



Ovarian cancer prediction in adnexal masses using ultrasound-based logistic regression models: a temporal and external validation study by the IOTA group

<i>Center</i>	<i>Diagnosis (n (%))</i>				<i>Total (n (%))</i>
	<i>Benign</i>	<i>Primary invasive</i>	<i>Borderline</i>	<i>Metastatic invasive</i>	
External validation (new centers)	742 (74.4)	187 (18.8)	42 (4.2)	26 (2.6)	997 (100)
Genk, Belgium	173 (87)	21	5	1	200
Lublin, Poland	101 (66)	45	3	5	154
Cagliari, Italy	134 (87)	13	3	4	154
Bologna, Italy	124 (92)	6	3	2	135
Milan (B), Italy	41 (44)	36	10	7	94
Prague, Czech Republic	39 (43)	35	15	1	90
Beijing, China	57 (78)	12	1	3	73
Lund, Sweden	31 (82)	4	1	2	38
Milan (C), Italy	17 (81)	3	1	0	21
Udine, Italy	10 (59)	6	0	1	17
Ontario, Canada	11 (92)	1	0	0	12
Naples (B), Italy	4 (44)	5	0	0	9
Temporal validation (old centers)	654 (69.5)	186 (19.8)	69 (7.3)	32 (3.4)	941 (100)
Leuven, Belgium	155 (62)	60	24	13	252
Monza, Italy	199 (79)	31	17	4	251
Malmö, Sweden	110 (80)	21	6	0	137
Rome, Italy	54 (44)	49	11	8	122
London, UK	40 (62)	13	9	3	65
Naples (A), Italy	51 (80)	8	2	3	64
Milan (A), Italy	45 (90)	4	0	1	50
Total	1396 (72.0)	373 (19.2)	111 (5.7)	58 (3.0)	1938 (100)

Percentages are calculated per row.

IOTA pētījums - LR1 un LR2

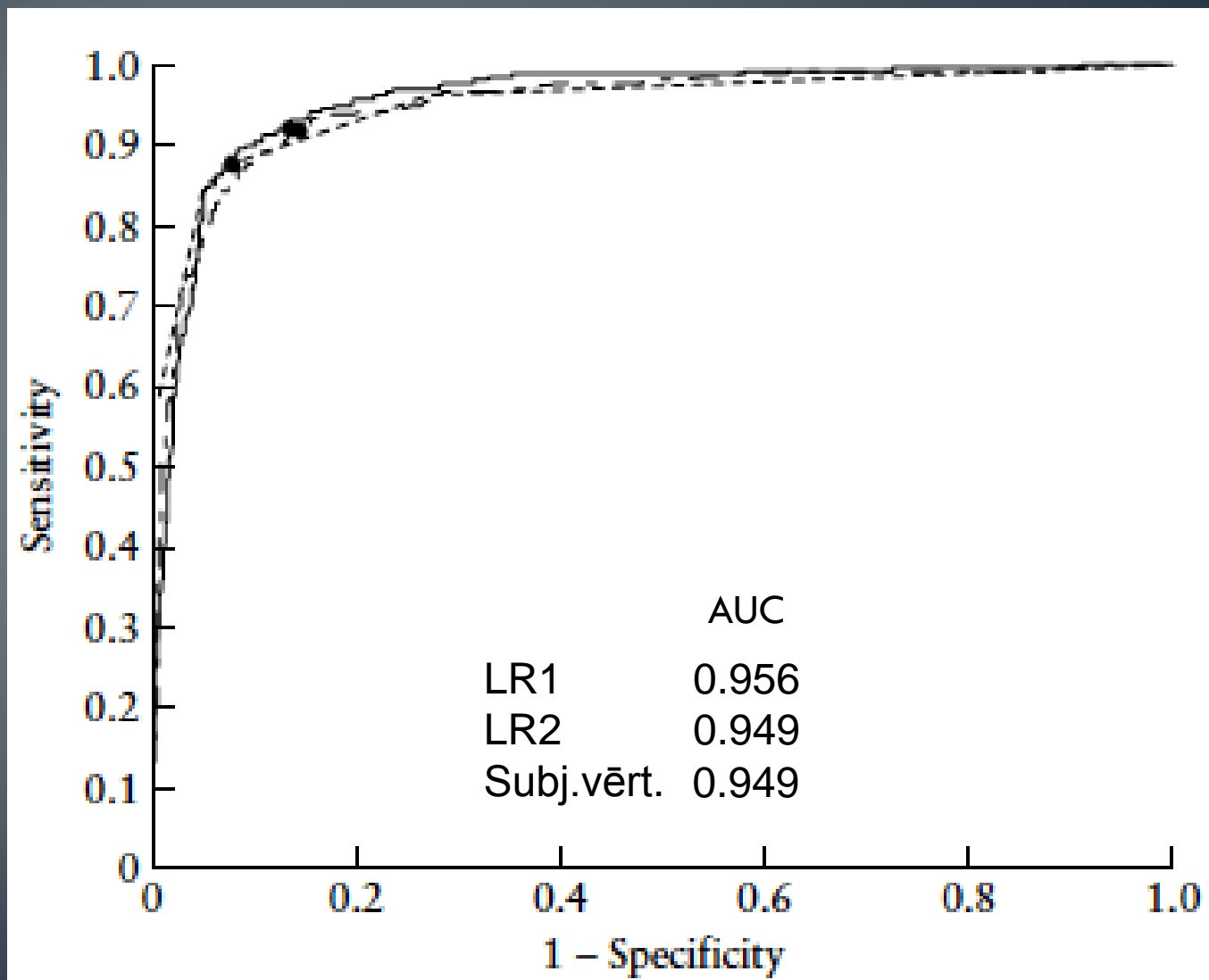
LR1 – (12 parametri)

- Vecums
- Ascīts
- Asins plūsma papillārā veidojumā
- Solīdās komponentes lielākais diametrs
- Neregulāra cistas iekšējā virsma
- Akustiskā ēna
- Anamnēzē olnīcu vēzis
- KOK
- Audzēja lielākais izmērs
- Sāpes izmeklējuma laikā
- Absolūti solīds veidojums
- Ehogenitāte

LR2 – (6 parametri)

- Vecums
- Ascīts
- Asins plūsma papillārā veid.
- Solīdās komponentes lielākais diametrs
- Neregulāra cistas iekšējā virsma
- Akustiskā ēna

LR1 un LR2 modeļu pārbaude neatkarīgās paraugkopās (n = 997)



Triaging women with ovarian masses for surgery: observational diagnostic study to compare RCOG guidelines with an International Ovarian Tumour Analysis (IOTA) group protocol

B Van Calster,^{a,b} D Timmerman,^{a,c} L Valentin,^d A McIndoe,^e S Ghaem-Maghani,^b
AC Testa,^f I Vergote,^{c,g} T Bourne^{c,e}

Olnīcu vēža risks pēc RCOG un IOTA

RMI Zems risks < 25 Vidējs risks 250 > Augsts risks
2% 21% 75%

LR2 Zems risks < 0.05 Vidējs risks 0.25 > Augsts risks
5% 5-25% > 25%

Table 1. Pathological tumour diagnosis stratified by recruitment centre

Recruitment centre	Benign <i>n</i> (%)	Borderline <i>n</i> (%)	Invasive <i>n</i> (%)	Total <i>n</i>
Summary				
Oncology referral centres	731 (63)	91 (8)	343 (29)	1165
Referral centres for ultrasonography	220 (88)	5 (2)	24 (10)	249
General hospitals	445 (85)	15 (3)	64 (12)	524
Total	1396 (72)	111 (6)	431 (22)	1938

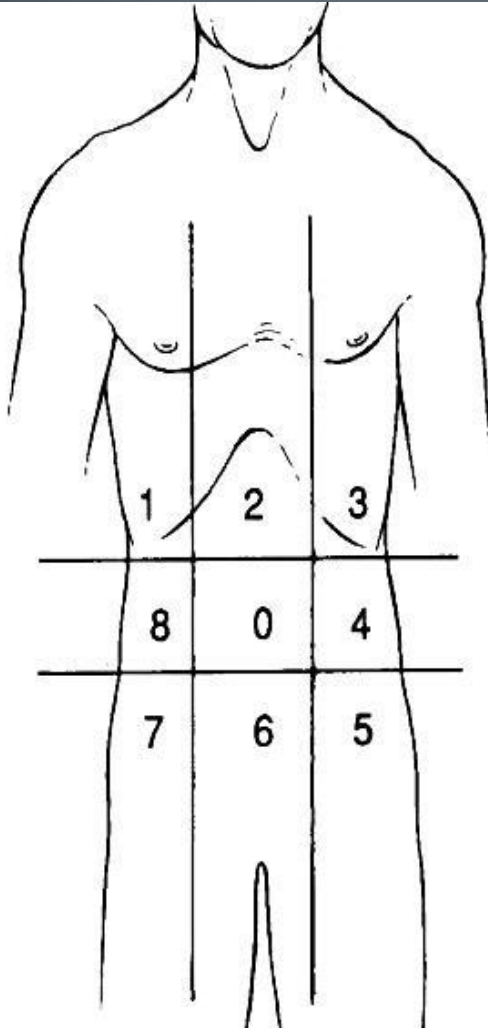
Table 6. Classification of tumours by the RCOG and IOTA protocols in all women and in various subgroups

	Percentage of <i>all</i> tumours classified as moderate risk	Percentage of <i>benign</i> tumours classified as low risk	Percentage of <i>benign</i> tumours classified as high risk	Percentage of <i>invasive</i> tumours classified as low risk	Percentage of <i>invasive</i> tumours classified as high risk
All women (<i>n</i> = 1938)					
RCOG	31.4	62.1	5.3	5.2	73.6
IOTA	17.8	77.1	8.8	3.0	88.6

Olnīcu vēža ārstēšana

CT	PCI operācijas laikā	Citoreduktīva operācija:
FGS	Peritoneja skalojumi	• Vidējā laparatomija
FKS	Peritoneja biopsijas	• Totāla histerektomija ar piedēkļiem
Biopsija	- aizdomīgās vietas	• Deomentizācija
Duglasa dob. punkcija	- diafragmu kupoli, - labais un kreisais flangs - iegurņa sānu peritonejs - olnīcu projekcijas vietas - urīnpūšļa peritonejs - Duglasa dob.peritonejs - iegurņa un paraaort.l/m	• Zarnu rezekcija • Splenektomija • Pankreas distālās daļas rezekcija • Limfadenektomija • Aknu rezekcija • Parietālā peritoneja / pleiras / diafragmas rezekcija

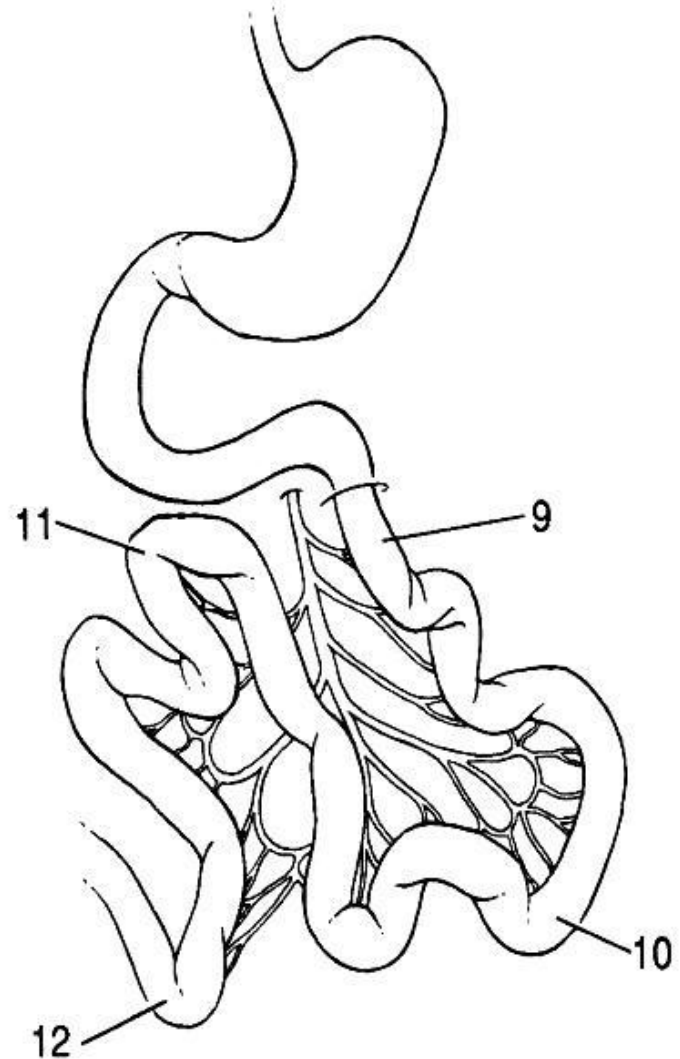
Peritoneālais vēža indekss



Audzēja izmēri
 LS-0 Nav audzēja
 LS-1 <0.5cm
 LS-2 0.5-5.0cm
 LS-3 >5.0cm

Kvadrants Izmērs

- | | |
|------------------------|---|
| 0: Centrālais | — |
| 1: Labais augšējais | — |
| 2: Epigastrijs | — |
| 3: Kreisais augšējais | — |
| 4: Kreisais flangs | — |
| 5: Kreisais apakšējais | — |
| 6: Iegurnis | — |
| 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

Limfadenektomija

- Indikācijas
 - Agrīnās stadijās stadijas precizēšanai
 - Vēlīnās stadijās citoredukcijai

TABLE 1. Lymph node involvement FIGO stage I–II ovarian cancer; a literature review

Authors	n	Stage I	Stage II
Benedetti Panici et al ⁷ (1993)	37	5/35 (14.2%)	0/2 (0%)
Baoicchi et al ⁸ (1998)	18	4/18 (22.2%)	
Suzuki et al ⁹ (2000)	47	5/47 (10.6%)	
Sakuragi et al ¹⁰ (2000)	94	4/78 (5.1%)	5/16 (31.3%)
Cass et al ¹¹ (2001)	69	14/69 (20.2%)	
Morice et al ¹² (2003)	100	17/85 (20%)	6/15 (40%)
Negishi et al ¹³ (2004)	150	8/123 (6.5%)	11/27 (40.7%)
Takeshima et al ¹⁴ (2005)	193	20/156 (12.8%)	18/37 (48.6%)
Maggioni et al ¹⁵ (2006)	138	29/138 (22%)	
Harter et al ¹⁶ (2007)	69	3/48 (6%)	5/21 (24%)
Total	915	109/797 (13.7%)	45/118 (38.1%)

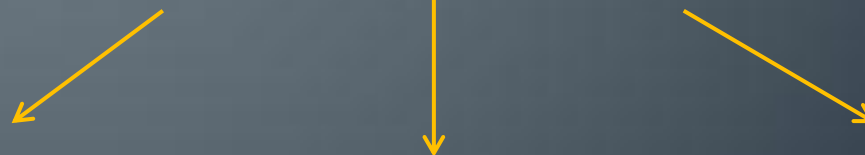
Lymph node sampling and taking of blind biopsies are important elements of the surgical staging of early ovarian cancer.

Timmers PJ, Zwinderman K, Coens C, Vergote I, Trimbos JB.

Department of Gynecology and Obstetrics, Maastricht Hospital, Rotterdam, the Netherlands. TimmersP@Maastrichtziekenhuis.nl

- EORTC ACTION Trial, (n=448)
- Pacientes ar olnīcu vēzi agrīnās stadijās IA – IIA randomizētas no1990 – 2000
- 224 ķirurģiska terapija
- 224 ķirurģiska terapija + adjuvanta ķīmijterapija
- Turpmākajā analīzē iekļautas tikai pacientes no novērošanas grupas

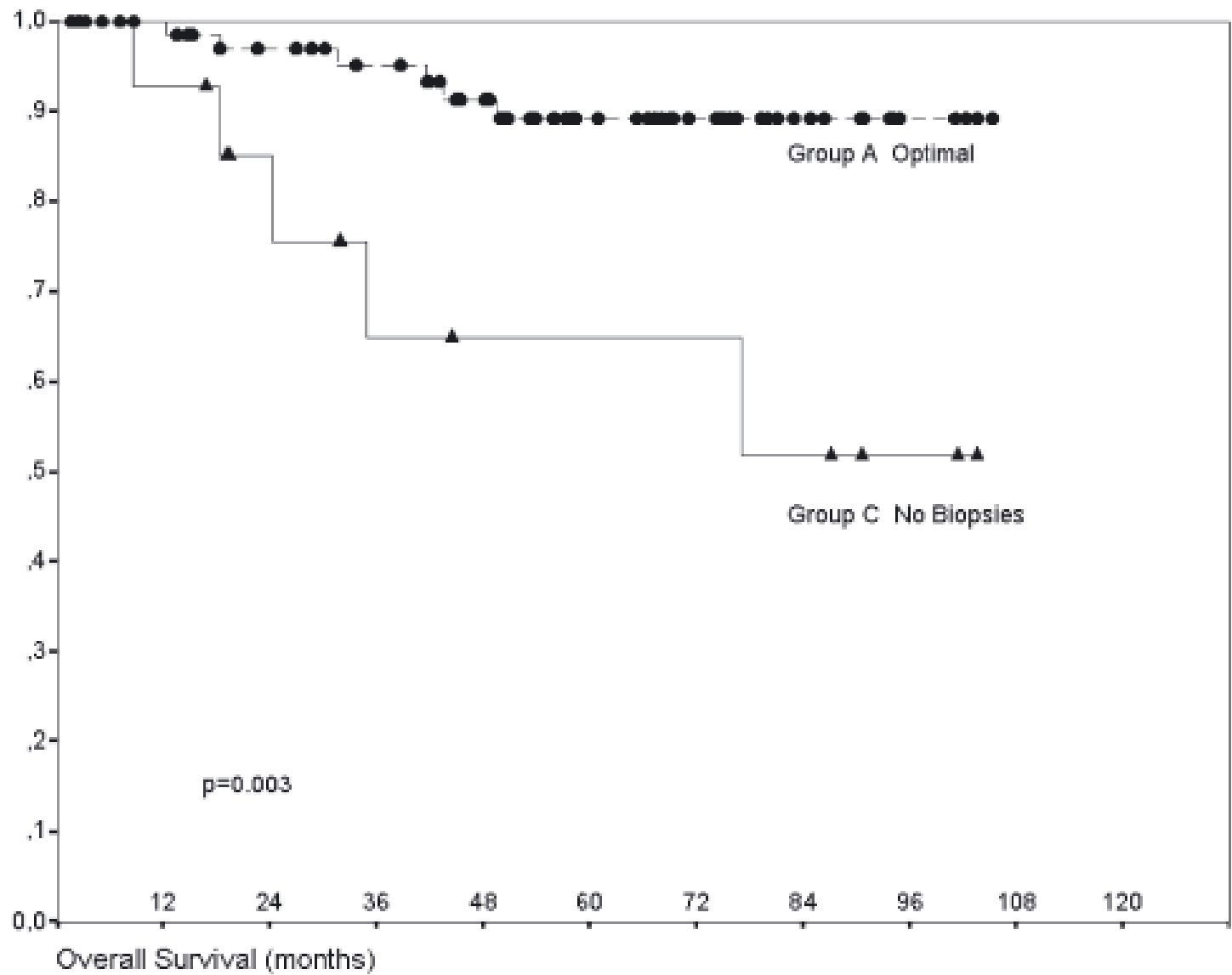
135 (224) pacientes



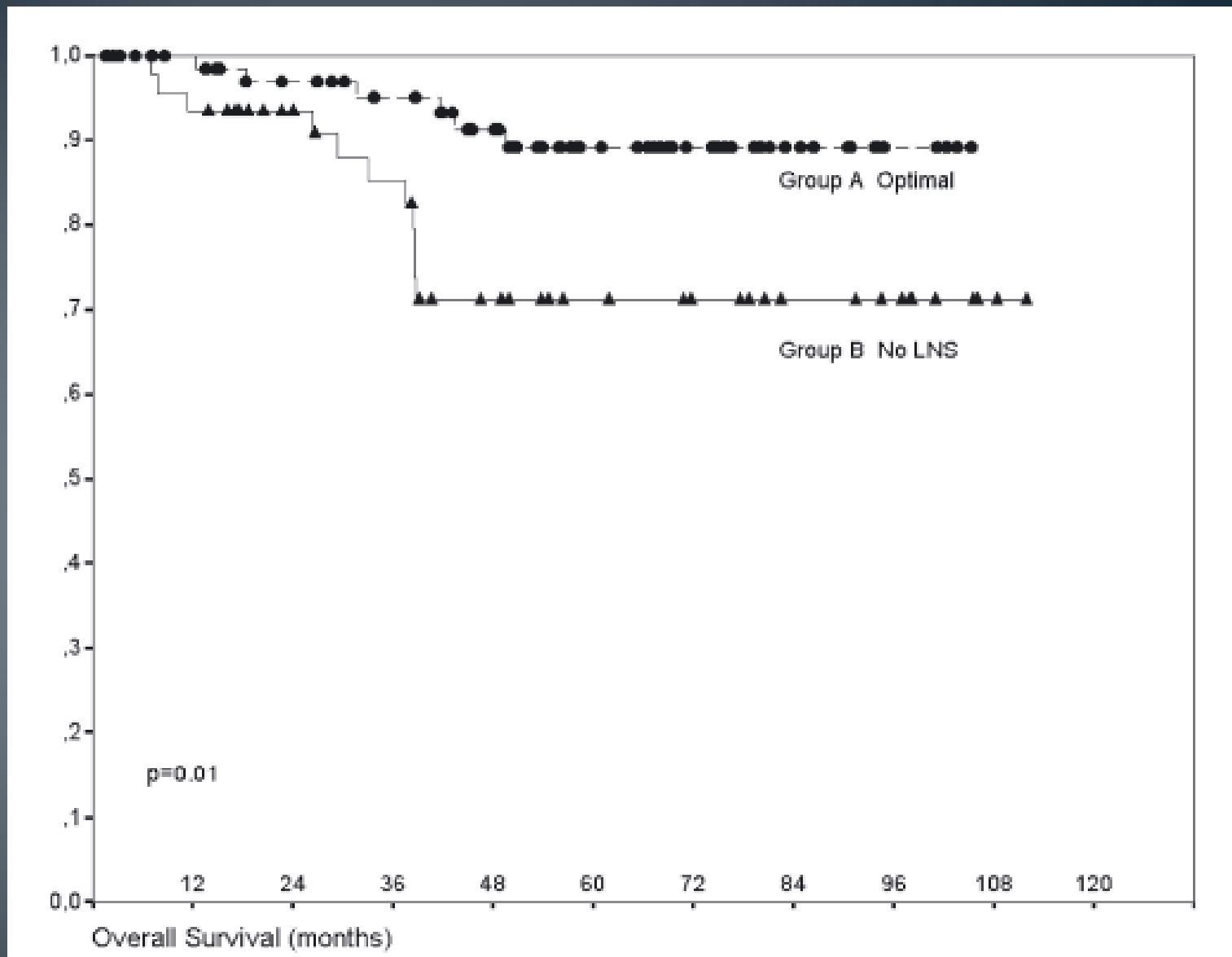
75 pacientes (Grupa A)
Optimāli noteikta stadija

46 pacientes (Grupa B)
Bez limfadenektomijas

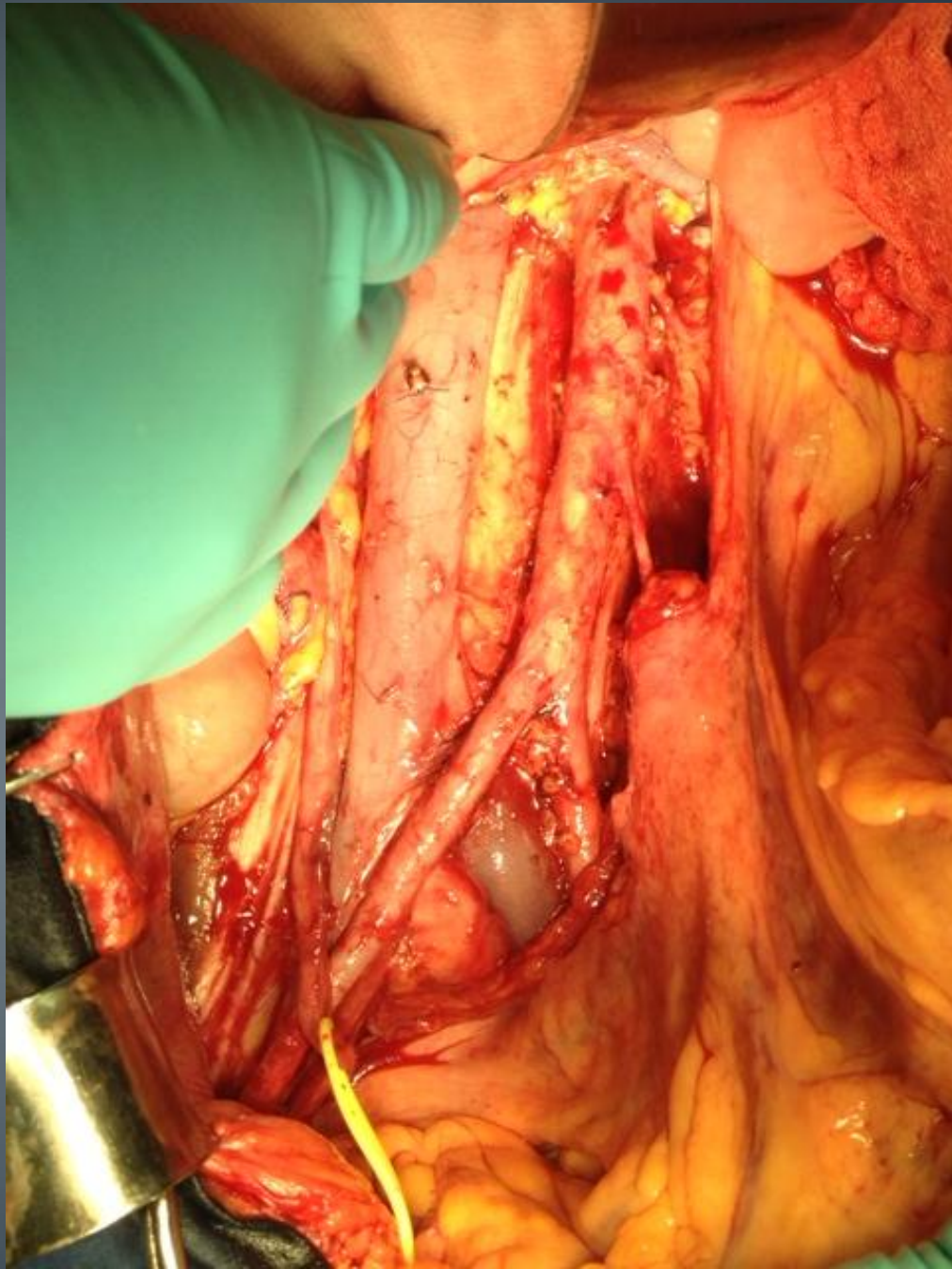
14 pacientes (Grupa C)
Bez biopsijām un l/m



Pacientes ar optimāli noteiktu stadiju - grupa A (n = 75) un
pacientes bez biopsijām un limfadenektomijas grupā C (n = 14)

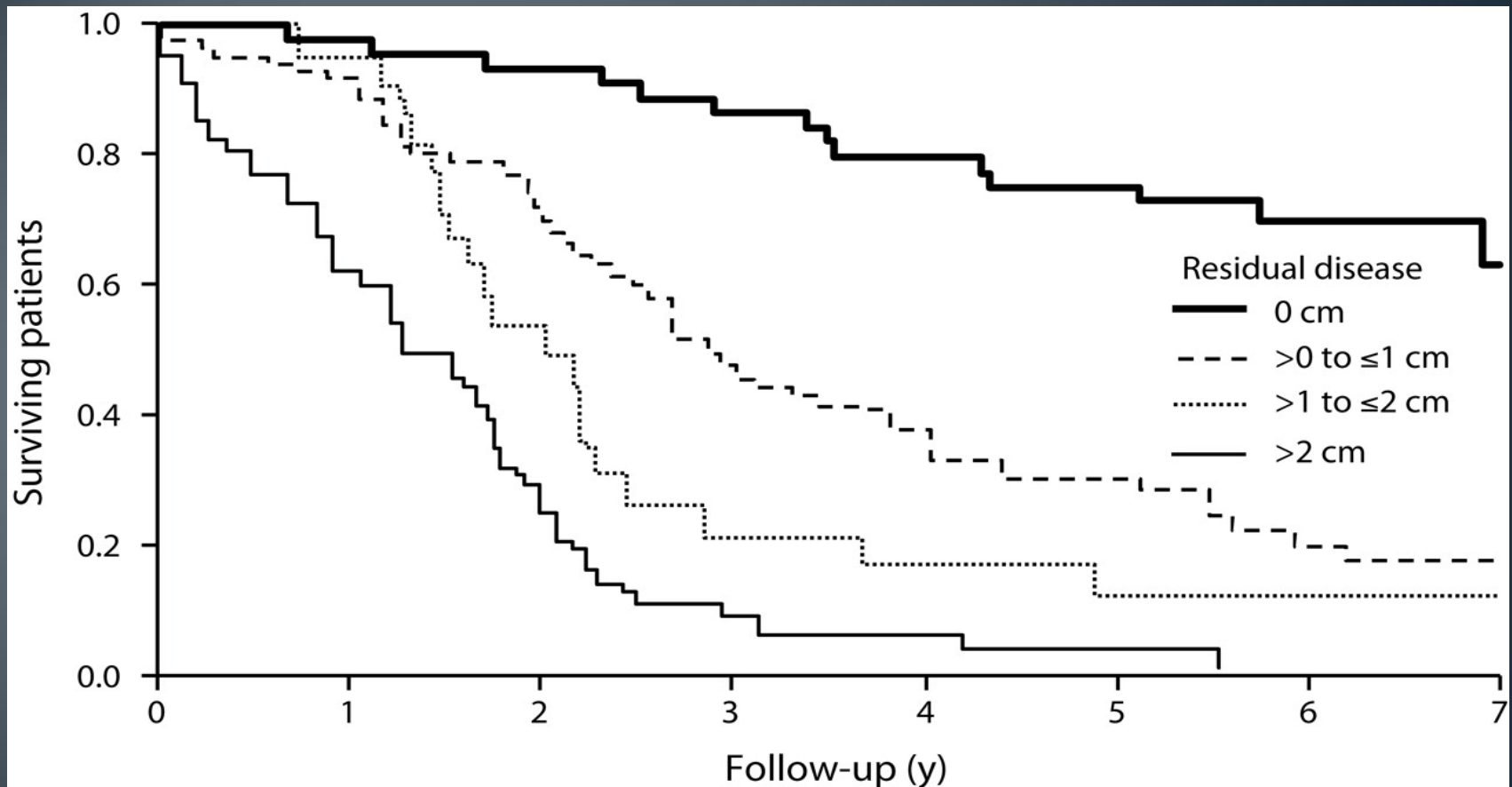


Pacientes ar optimāli noteiktu stadiju - grupa A (n = 75) un
pacientes bez biopsijām un limfadenektomijas grupā C (n = 14)



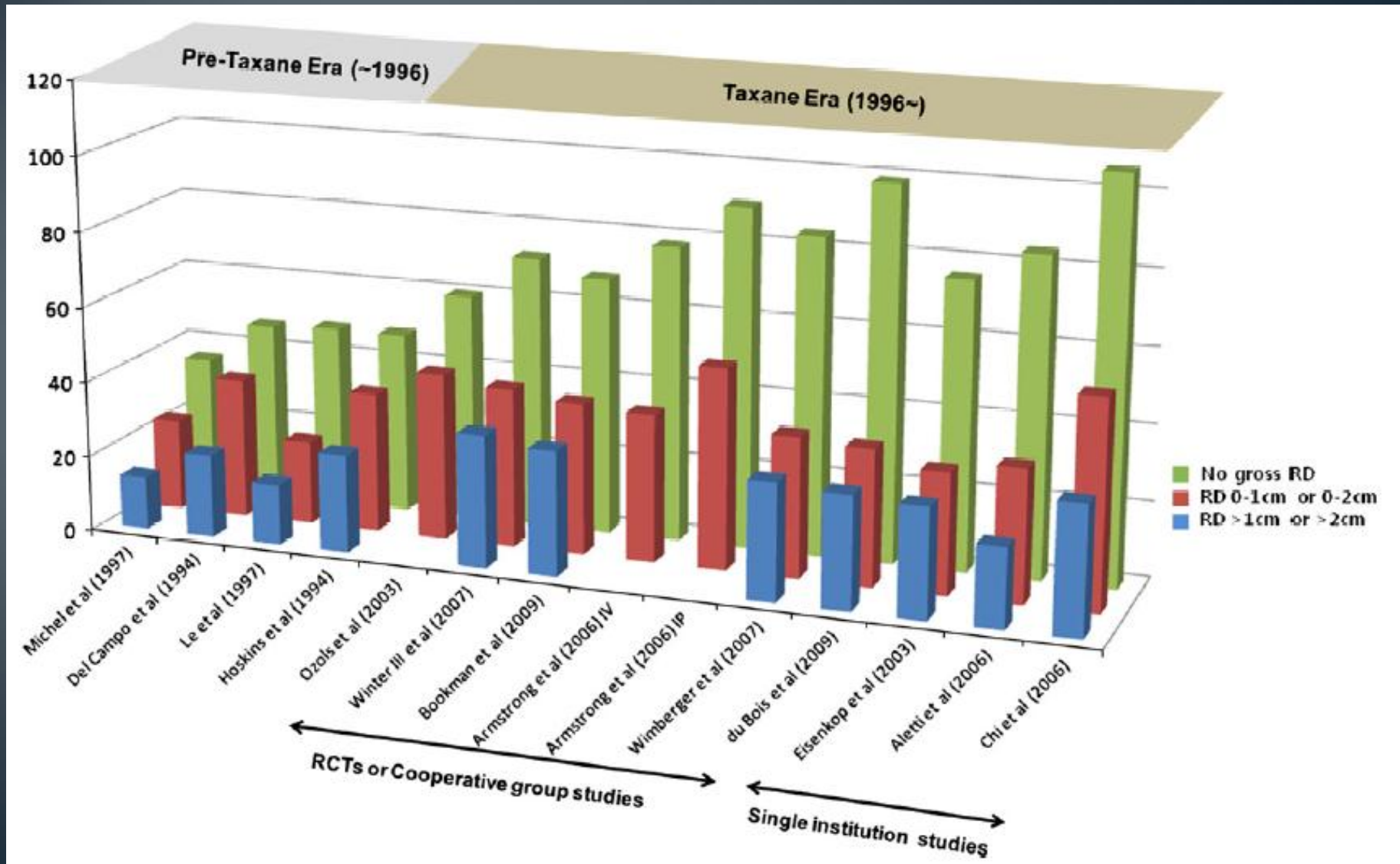


Atlieku audzēja ietekme uz vidējo dzīvildzi (R0,R1,R2)



Aletti GD, Dowdy SC, Gostout BS, et al. Aggressive surgical effort and improved survival in advanced-stage ovarian cancer. *Obstet Gynecol.* 2006;107:77-85.

Atlieku audzēja ietekme uz vidējo dzīvildzi (R0,R1,R2)



Ķirurģiskās komplikācijas

[World J Gastroenterol](#). 2012 May 7;18(17):2061-6. doi: 10.3748/wjg.v18.i17.2061.

Experience after 100 patients treated with cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy.

[Königsrainer I](#), [Zieker D](#), [Glatzle J](#), [Lauk O](#), [Klimek J](#), [Symons S](#), [Brücher B](#), [Beckert S](#), [Königsrainer A](#).

Department of Surgery, University of Tübingen, Hoppe-Seyler-Strasse 3, D-72076 Tübingen, Germany. ingmar.koenigsrainer@med.uni-tuebingen.de

- n=150 secīgi pacienti, vidējais vecums 54 (17-76) gadi
- (50 izslēgti eksploratīvas laparatomijas laikā plašās audzēja izplatības, retroperitoneālās vai dziļas mezentērija infiltrācijas dēļ)

Tumor type	n
Colon	21
Rectal	5
Appendiceal	10
Ovarian	33
Pseudomyxoma	13
Stomach	11
Mesothelioma	1
Other	6

- 26 pacientiem netika darīts nekas
- 24 pacientiem paliatīva zarnu rezekcija
- 66% no 50 nomira novērošanas laikā (224 d.)
- Vidējais operācijas laiks 593 (178-1076) min
- Vidējais PCI 17 (1-39)
- 89% pacientiem sasniegta citoredukcija (CC0/CC1)
- Vidējais hospitalizācijas laiks 18 (3-105) dienas

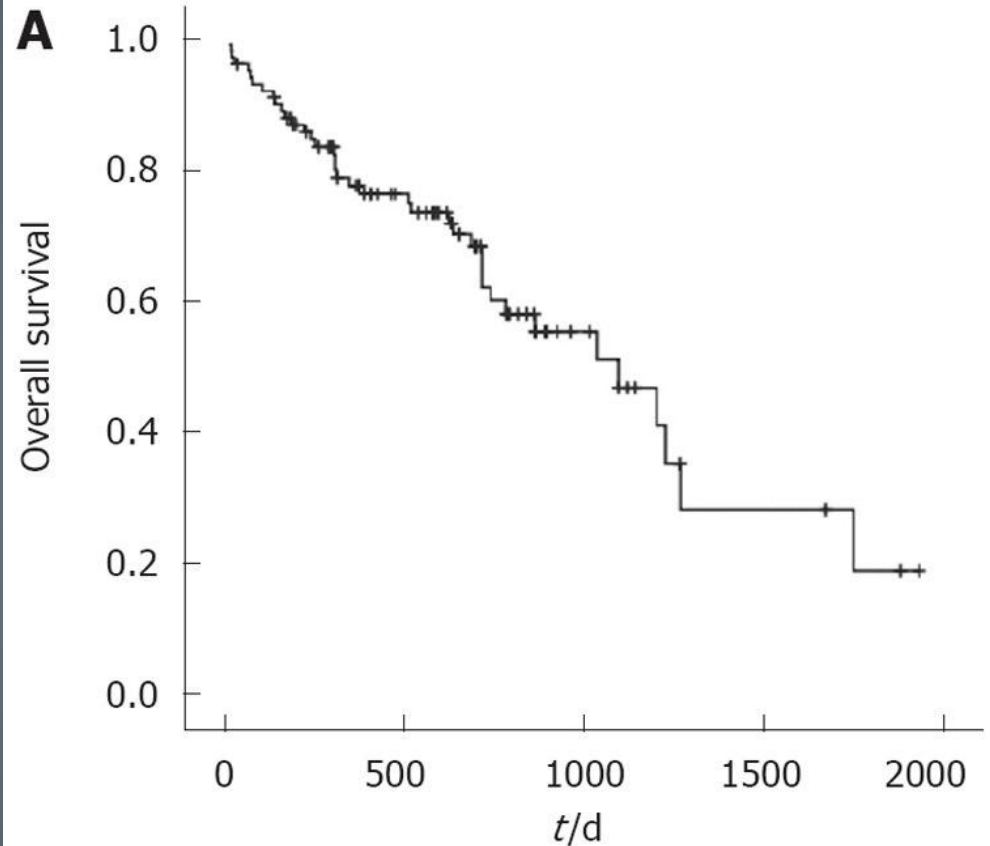
Pielietotā terapija

HIPEC type	%
Mitomycin C	60
Cisplatin	32
Mitomycin C and Cisplatin	5
Other	3
Parietal peritonectomy	90
Gastrectomy	18
Ileo-coecal resection	18
Colonic resection	19
Anterior rectal resection	35
Right hemicolectomy	28
Sigmoideal resection	11

Small bowel resection	28
Omental resection	33
Cholecystectomy	22
Hysterectomy	22
Ovarectomy/adnexectomy	14
Splenectomy	35
Atypical liver resection	9
Pancreatic resection	5
Removal of part of the diaphragm	15
Tumor resection in the abdominal wall	1
Ureteral resection	1

Komplikācijas un dzīvildze

Types of complication	n (%)
Cardiac	1 (1)
Pneumonia	5 (5)
Sepsis	3 (3)
Thrombembolic	9 (9)
Postoperative bleeding	2 (2)
Ureter injury	3 (3)
Wound infection	21 (21)
Leukopenia	29 (29)
Anastomotic leakage	8 of 139 (5.8)
Compartment syndrome	1 (1)
Transient paresthesia in the legs	1 (1)
Pancreatic fistula	0
Reoperation due to complication	21 (21)



89% pacientiem sasniegta citoredukcija (CC0/CC1)

CC0 – nav makroskopiska atlieku audzēja; CC1 < 2.5 mm

Kīmijterapija

- Ciklofosfamīds / Cisplatīns
- Cisplatīna un Paklitaksela kombinācija – standarts no 1996.g. (GOG #111)
- Platīna preparāti ir aktīvākie preparāti monoterapijā (GOG #132)
- Karboplatīns/Paklitaksels nav sliktāki (non-inferiority trial) par Cisplatīnu/Paklitakselu, pat efektīgāki (GOG #158 un AGO OVAR-3)
- Karboplatīnu/Paklitakselu var aizvietot ar Docetaksela/Karboplatīna kombināciju nemazinot efektivitāti (SCOTROC)
- Trešā preparāta pievienošana neuzlabo terapeitisko efektivitāti (GOG #182)

Neoadjuvanta ķīmijterapija vai primāra citoredukcija?

Eur J Cancer. 2011 Sep;47 Suppl 3:S88-92. doi: 10.1016/S0959-8049(11)70152-6.

Primary surgery or neoadjuvant chemotherapy followed by interval debulking surgery in advanced ovarian cancer.

Vergote I, Amant F, Kristensen G, Ehlen T, Reed NS, Casado A.

University Hospitals Leuven, Leuven, Belgium.

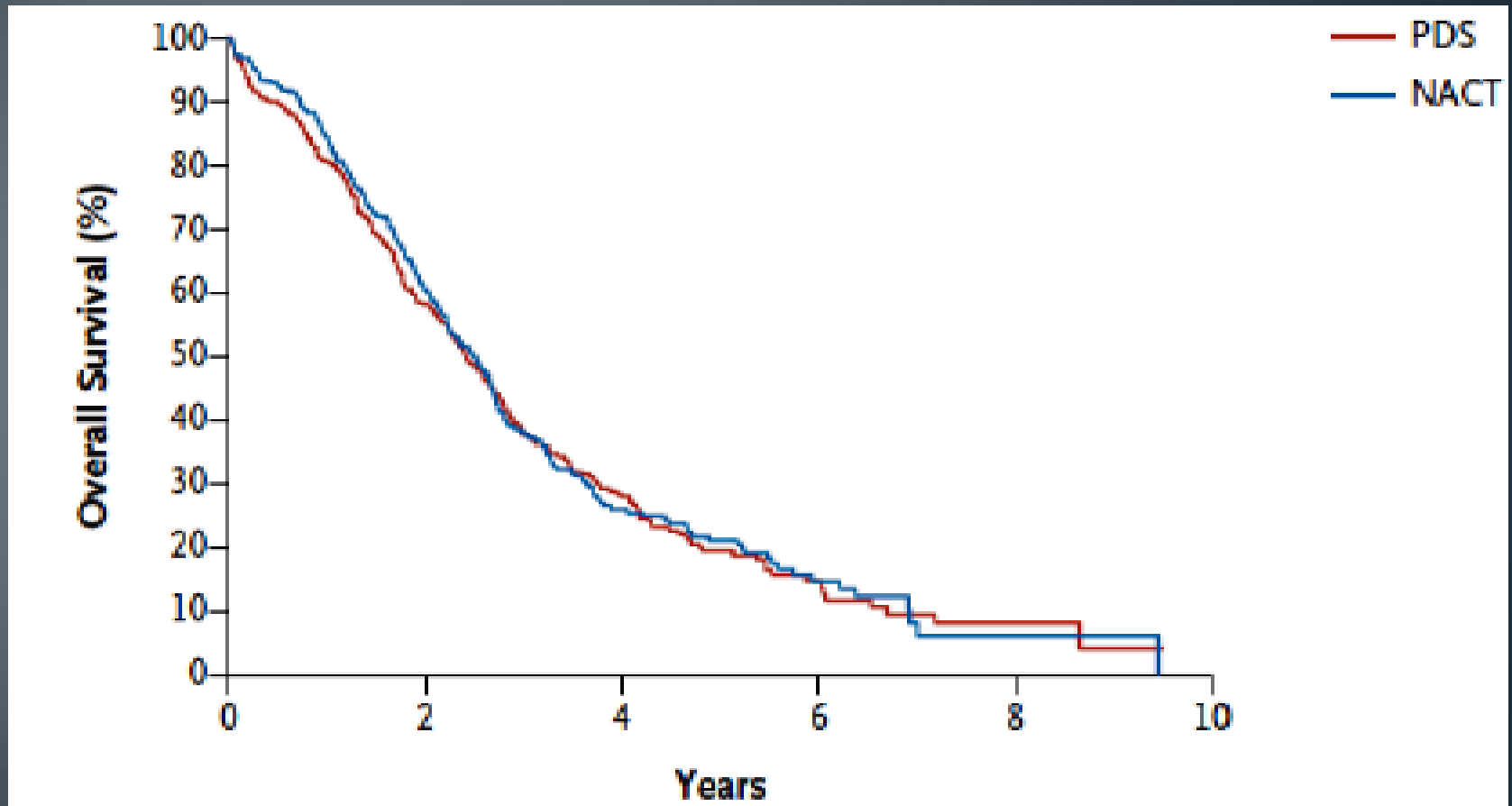
- N = 670
- IIIc un IV stadija
- 74.5% metastātiskie veidojumi > 5 cm un 61.6% > 10 cm

Primāra citoredukcija ➡ 6 kursi Karbo/ Taksols

VAI

3 kursi Karbo/Taxols ➡ citoredukcija ➡ 3 kursi Karbo/ Taksols

EORTC-GCG/NCIC Clinical Trials Group study – neoadjuvant chemotherapy pret primāru citoredukciju



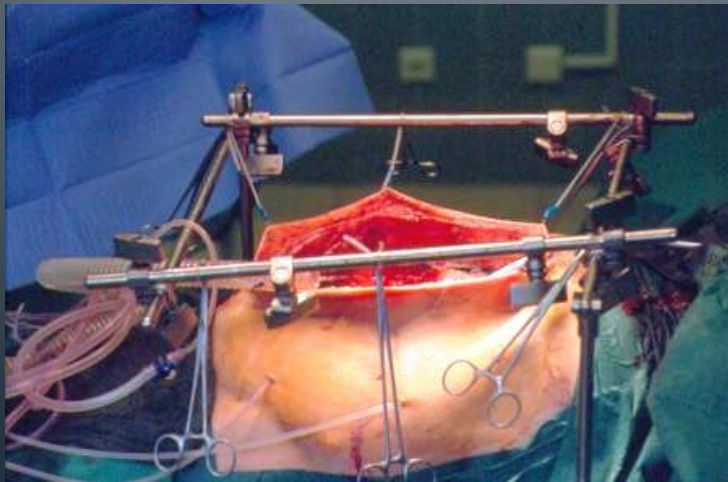
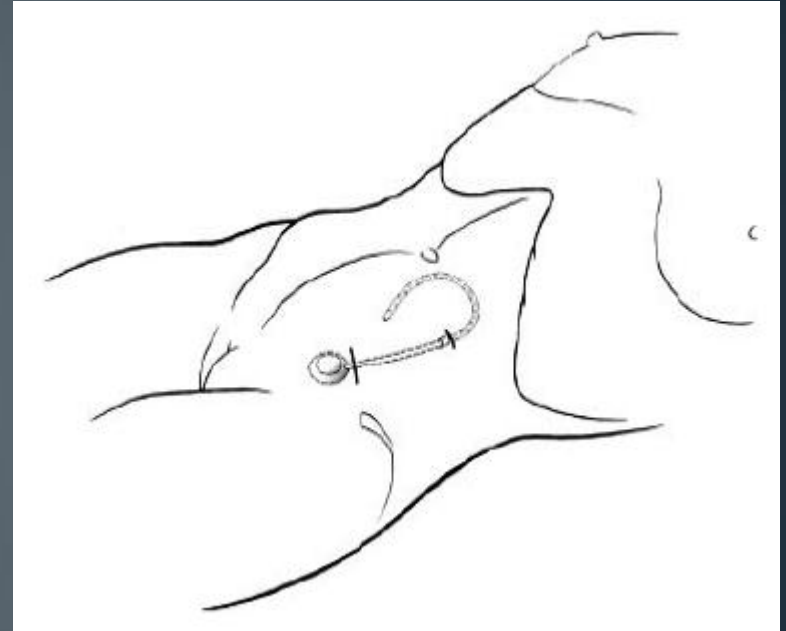
Indikācijas neoadjuvantai ķīmijterapijai ar sekojošu citoredukciju

Leuven kritēriji pacientēm ar olnīcu vēzi III C / IV stadijā
(50% pacienšu)

1. Tumours larger than 2 cm around the superior mesenteric artery or behind the porta hepatis, or
2. Intrahepatic (multiple) metastases or extraabdominal metastases (excluding resectable inguinal or supraclavicular lymph nodes) larger than 2 cm, or
3. Poor general condition (e.g. >80 years) making a “maximal surgical effort” to no residual tumour impossible, or
4. Extensive serosal invasion (e.g. plaques) of the intestines necessitating bowel resections of >1.5 m.
5. Patients who cannot be (easily) debulked to no residual tumour (e.g. more than 1 bowel resection, expected operative time more than 4 hours, poor general condition, ...)

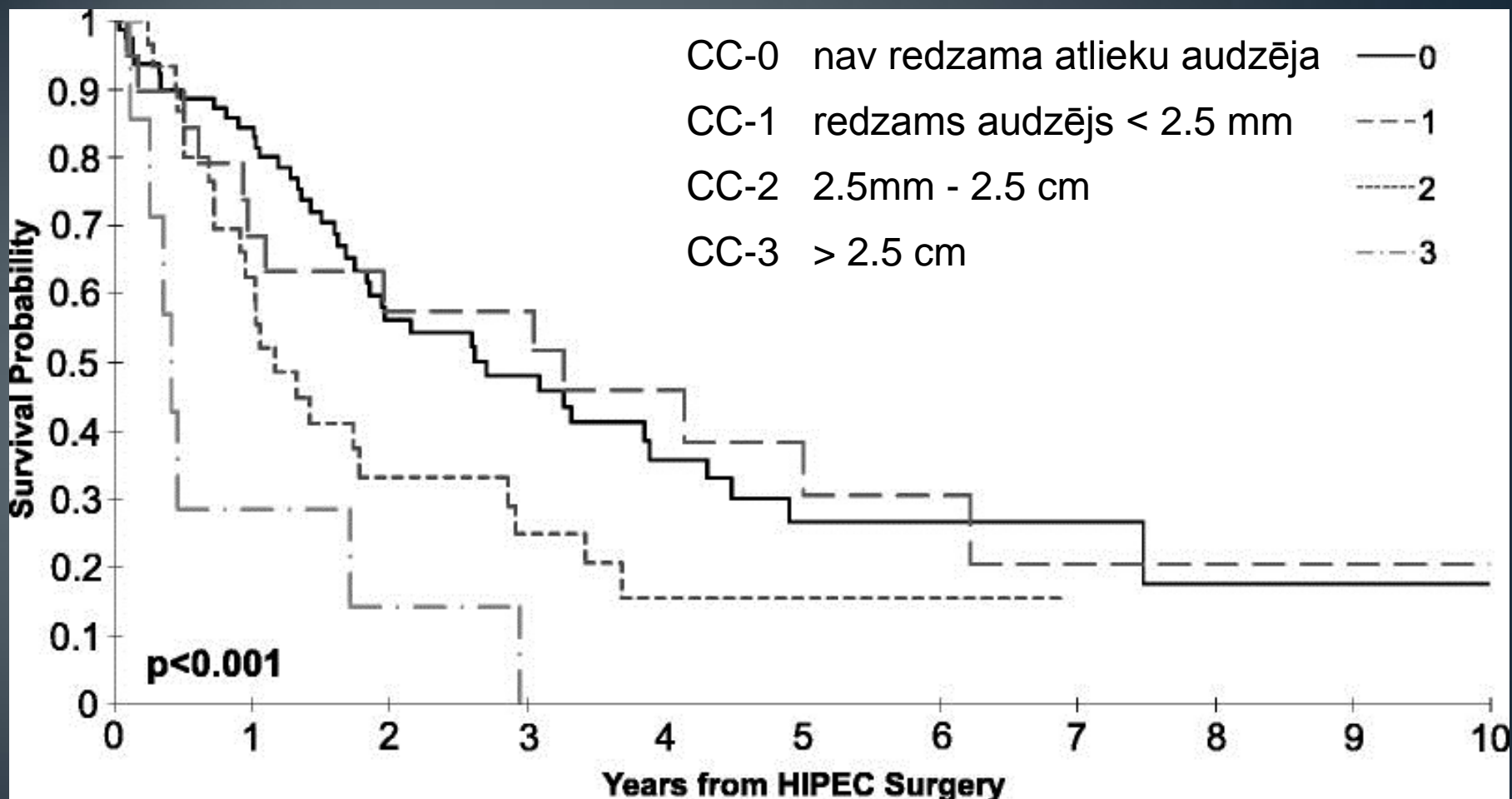
Intraperitoneāla vai intravenoza ķīmijterapija?

- Vēsturiski infekciju komplikācijas
- EPIC
- HIPEC (90 min 42-42.5 °C)
- HIPEC plus



Coliseum tehnika

HIPEC dzīvildzes



Helm CW, Richard SD, Pan J, Bartlett D, Goodman MD, Hoefler R, Lentz SS, Levine EA, Loggie BW, Metzinger DS, Miller B, Parker L, Spellman JE, Sugarbaker PH, Edwards RP, Rai SN. [Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in ovarian cancer: first report of the HYPER-O registry](#). Int J Gynecol Cancer. 2010 Jan;20(1):61-9

Ķīmijterapijas izraisītās komplikācijas

- Leikopēnija (Leu > $3.0 \times 10^3/\text{ml}$, Neu > $1.5 \times 10^3/\text{ml}$)
- Trombocitopēnija (> $100.0 \times 10^3/\text{ml}$)
- Kritums parasti 7.-14. dienā
- Anēmija (Cisplatīns/Karboplatīns) pēc 3. - 4. kursa

- Slikta dūša, vemšana (Granisetrons, Ondasetrons)
- Allopecija (Doksorubicīns un Taksols) pēc 3 nedēļām
- Nefrotoksicitāte (Cisplatīns un Metotreksāts)
- Neirotoksicitāte (Cisplatīns un Taksāni – līdz 18% 2. un 3. pakāpes neirotoksicitāte līdz 2 gadiem)
- Palmāra-plantāra eritrodizestēzija – Caelyx

Personalizēta terapija

Caris Target Now Select

Focused biomarker analysis for standard, tumour specific therapeutic associations[†]

Breast

IHC:	RT-PCR:
ER	BRCA1
HER2	ERBB3
PR	ERCC1
PTEN	RRM1
TLE3	TOPO1
	TS
FISH or	
CISH:	Sequencing:
HER2	BRAF
TOP2A	KRAS
RFLP:	PIK3CA
ALK	

Colorectal

IHC:	Sequencing:
PTEN	BRAF
	KRAS
RT-PCR:	NRAS
AREG	PIK3CA
EGFR	
ERCC1	RFLP:
EREG	ALK
TOPO1	
TS	

Melanoma

IHC:	Sequencing:
MGMT	BRAF
PTEN	cKIT
SPARCm	GNA11 (uveal melanoma only)
SPARCP	GNAQ (uveal melanoma only)
	NRAS
RT-PCR:	PIK3CA
ERBB3	
ERCC1	Mutational
TUBB3	Analysis
	by PCR:
	BRAF

NSCLC

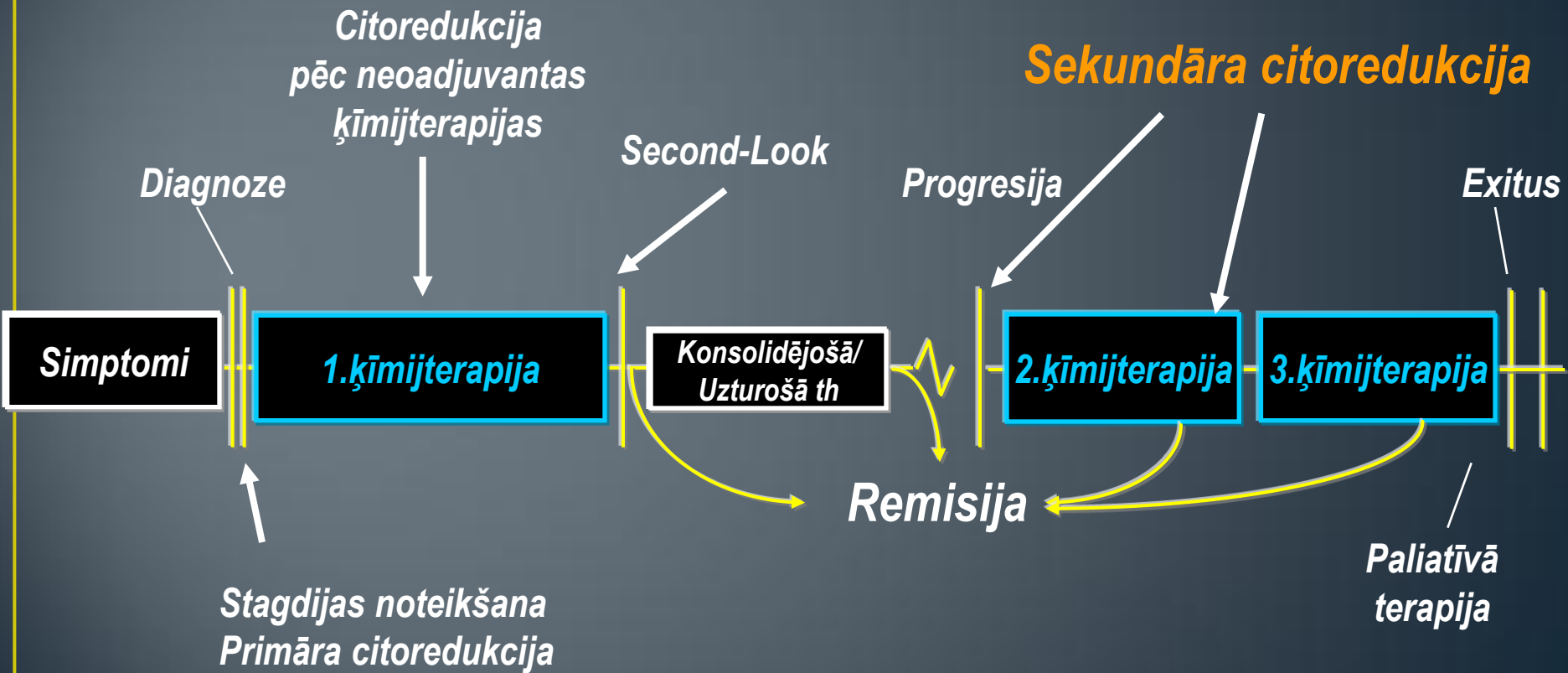
IHC:	RT-PCR:
cMET	BRCA1
EGFR (H-score)	EGFR
PTEN	ERCC1
TLE3	RRM1
	TS
FISH or	
CISH	Sequencing:
ALK	BRAF
cMET	EGFR
HER2	KRAS
RFLP:	PIK3CA
ALK	
EGFR	

Ovarian Surface Epithelial

IHC:	RT-PCR:
cMET	BRCA1
ER	ERBB3
HER2	ERCC1
PR	RRM1
PTEN	TOPO1
TLE3	TOP2A
	TS
	Sequencing:
	PIK3CA

[†]Not all tests will result in a therapeutic association.

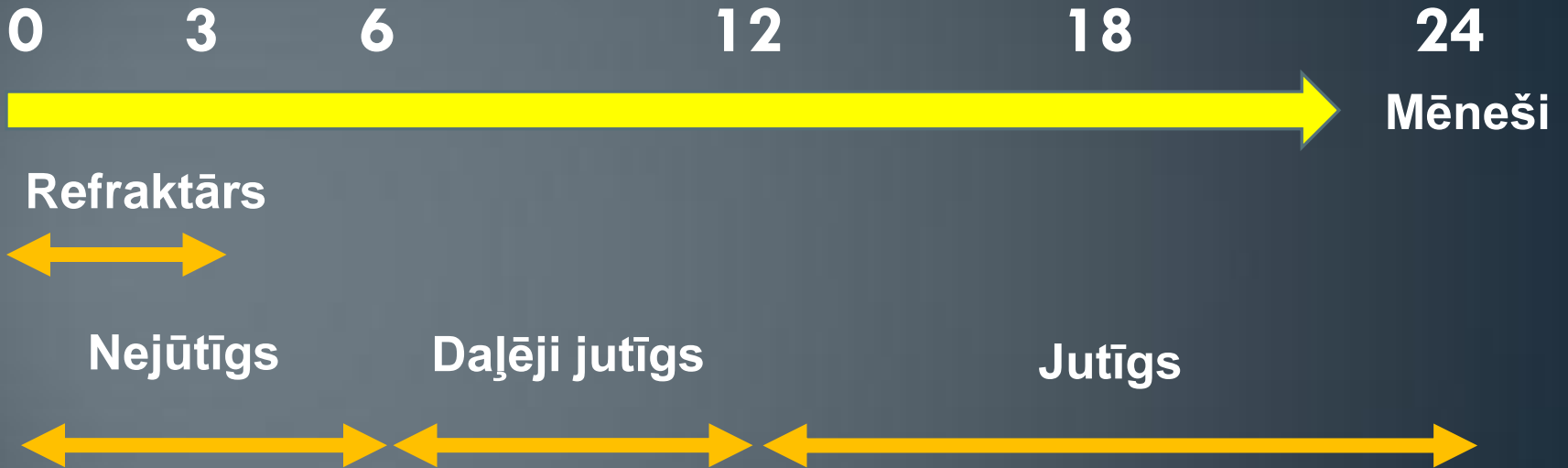
Olnīcu vēža recidīvs



Olnīcu vēža jutības definīcijas uz platīna preparātiem

P
R
I
M
Ā
R
Ā

T
E
R
A
P
I
J
A



Pēc RECIST kritērijiem

Rustin kritēriji atbildes reakcijai uz ķīmijterapiju

- Atbildes reakcija, ja CA125 koncentrācijas samazinājums par 50% vai vairāk no izejošās koncentrācijas
- Drīkst izmantot, ja sākotnējā CA125 koncentrācija vismaz 2 x augstāka par normu
- Apstiprinošai analīzei pēc 28 dienām ir jābūt tādā pašā koncentrācijā vai zemākai
- CA125 nosaka
 - ik 2–4 nedēļas terapijas laikā
 - Ik 2 - 3 mēnešus novērošanas laikā
- Nevar izmantot, ja
 - terapijā saņēmušas Avastīnu
 - manipulācijas pleiras vai vēdera dobumā pēdējās 28 dienās

Rustin kritēriji recidīvam

- Pēc CA125 koncentrācijas samazinājuma (uz 1.līnijas ķīmijterapiju) līdz normai novēro CA125 dubultošanos no normas augšējās robežas
- Pacientēm, kurām CA125 nesamazinās līdz normai – dubultošanās no zemākās koncentrācijas (viltus pozitīvi 2%)

RECIST kritēriji

- *Measurable lesions* - ≥ 10 mm ar CT vai MRI
- *Non-measurable lesions* – visi pārējie
- *Target lesions* – līdz 5 vienā orgānā vai 10 lielākie
- Izejas datu fiksēšana (mērāmiem un nemērāmiem veidojumiem)

- *Complete Response (CR)*: izzūd visi lielākie veidojumi
- *Partial Response (PR)*: lielāko veidojumu summas samazinājums par vismaz 30%
- *Stable Disease (SD)*: Nav pietiekama samazinājuma, lai būtu PR, bet nav arī progresijas (PD)
- *Progressive Disease (PD)*: lielāko veidojumu palielināšanās vismaz 20% no kopējo veidojumu summas vai jaunu veidojumu parādīšanās

Cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy in recurrent ovarian cancer.

Tentes AA, Korakianitis OS, Kakolyris S, Kyziridis D, Veliovits D, Karaqiozoglou C, Sgouridou E, Moustakas K.

Department of Surgery, Didimotichon General Hospital, Greece. atentes@did-hosp.gr

- 29 pacientes
- 2000 – 2008 gads
- CC – 58.6%
- IP – 75.9%
- Komplikācijas – 24.1%
- Mirstība – 3.4%
- Recidīvi – 48.3%
- Vidējā dzīvildze 34 mēn.
- 5 gadu dzīvildze 30 mēn.

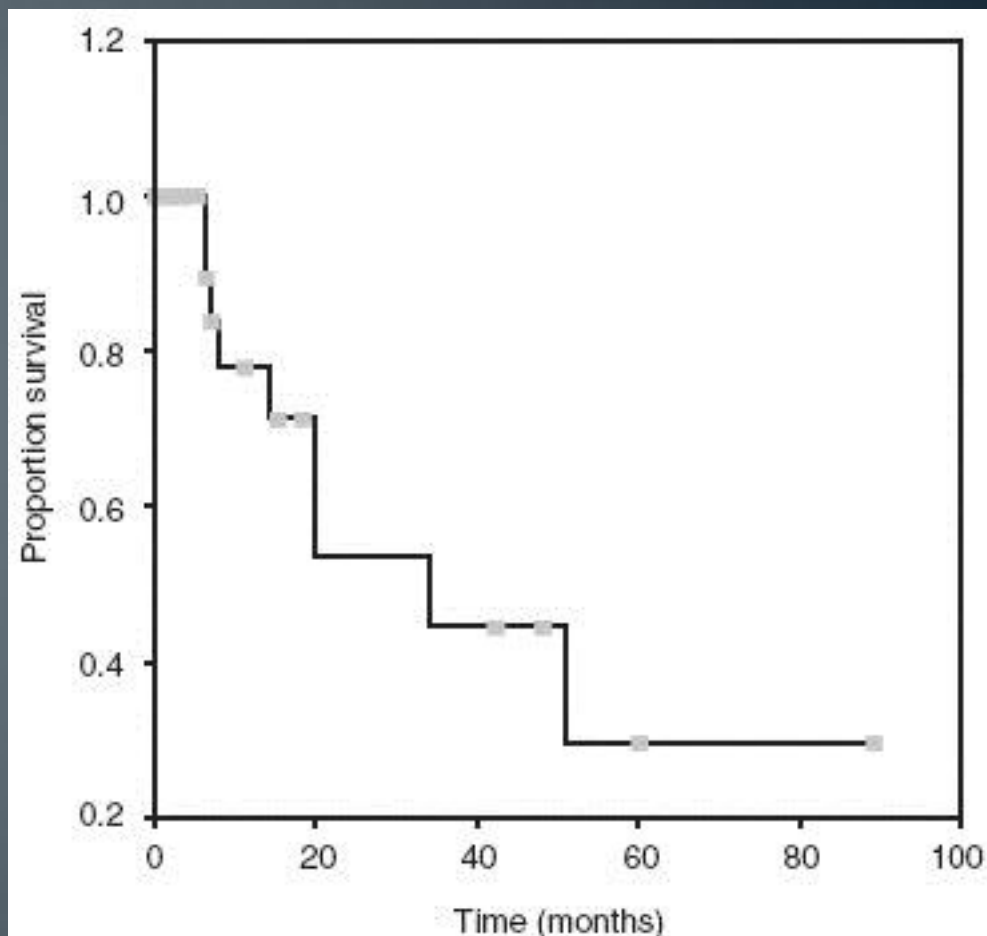


Figure 1 - Overall 5-year survival rate in patients with recurrent ovarian cancer.

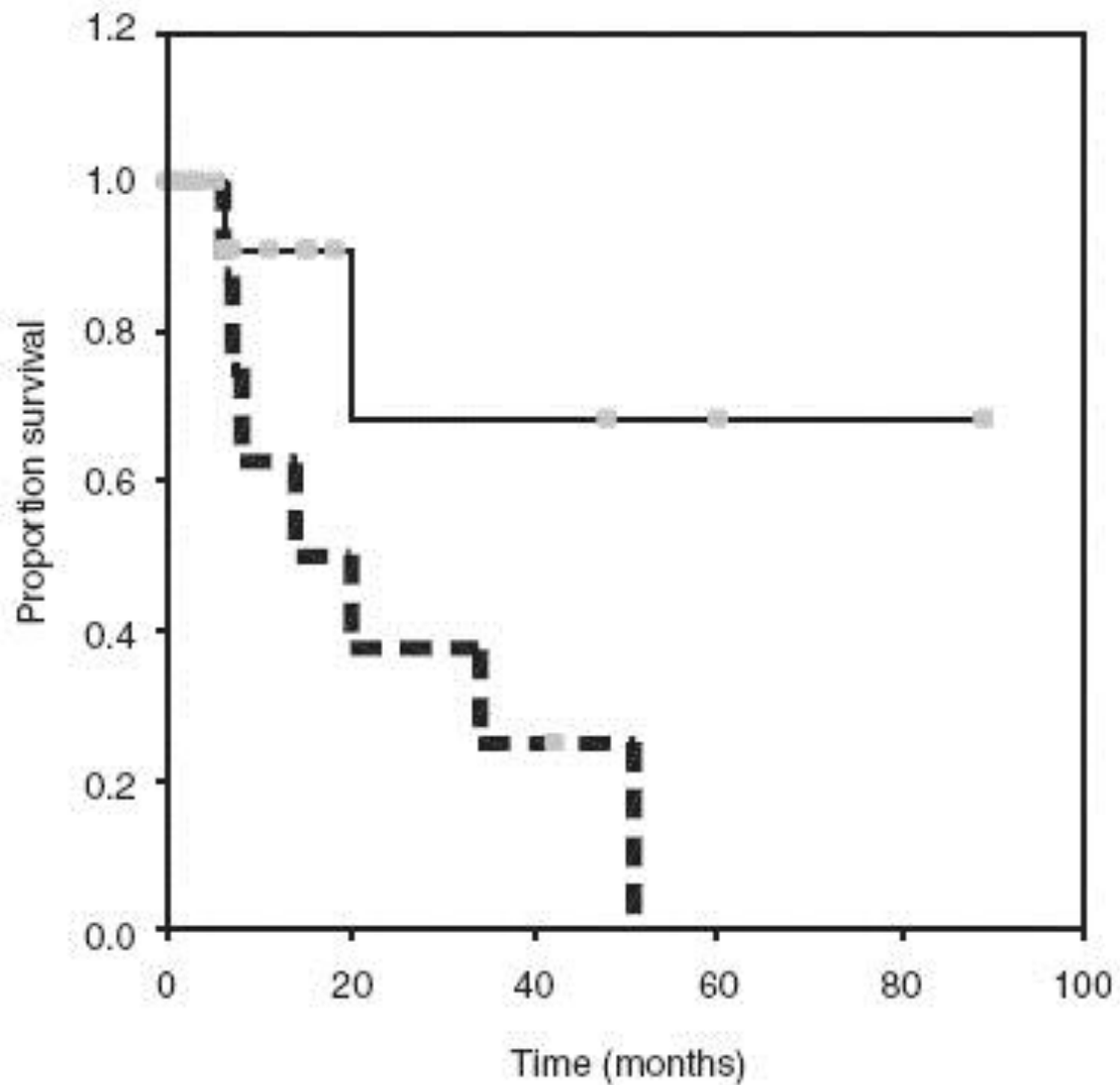


Figure 2 - Five-year survival rate and extent of peritoneal spread. Continuous line, patients with a PCI < 13. Dotted line, patients with a PCI > 13 ($P = 0.0356$).

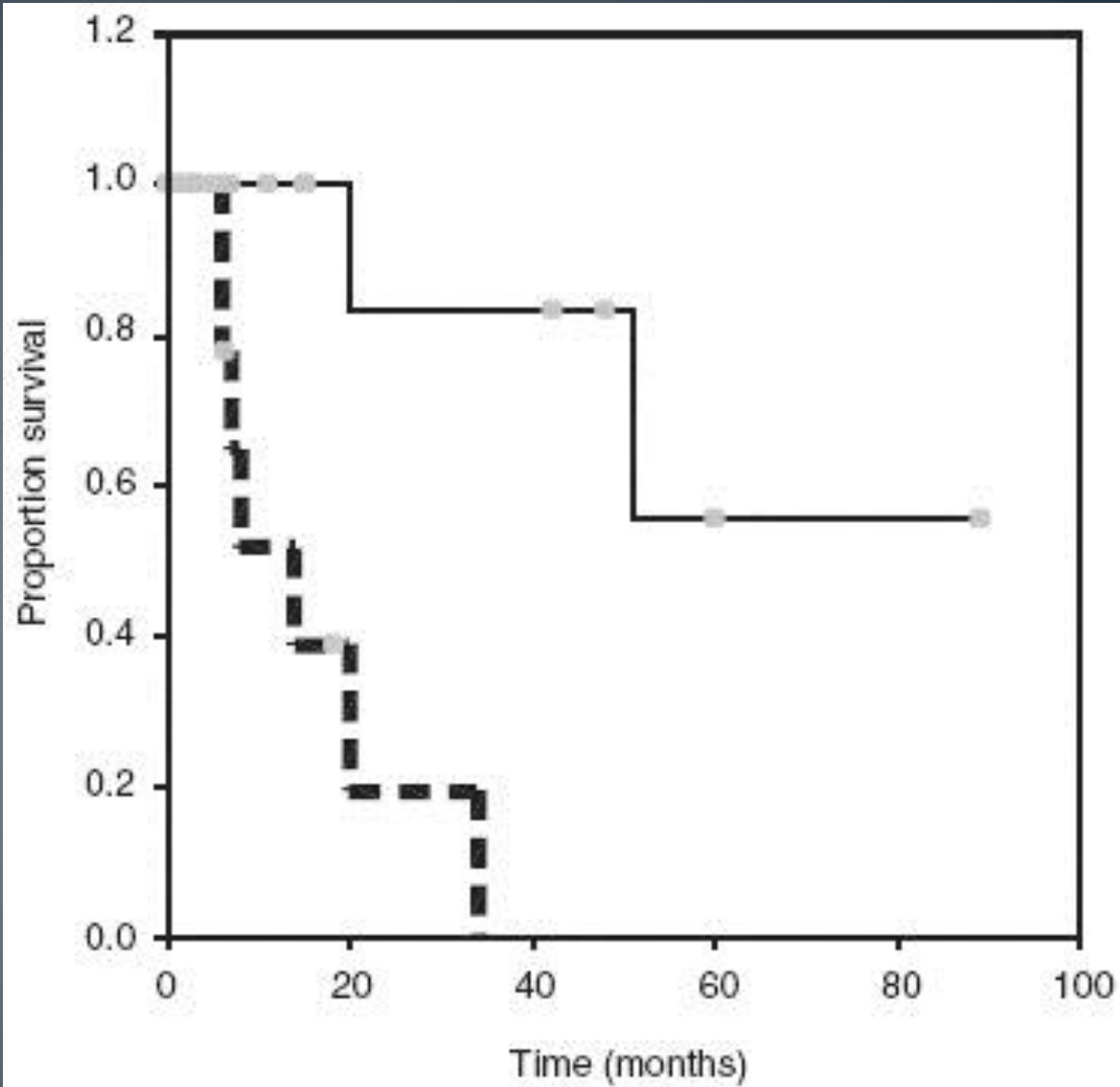


Figure 3 - Five-year survival rate and completeness of cytoreduction. Continuous line, CC-0 surgery. Dotted line, incomplete cytoreduction ($P = 0.0007$).

The impact of second to sixth line therapy on survival of relapsed ovarian cancer after primary taxane/platinum-based therapy.

Hanker LC, Loibl S, Burchardi N, Pfisterer J, Meier W, Pujade-Lauraine E, Ray-Coquard I, Sehouli J, Harter P, du Bois A; AGO and GINECO study group.

Department of Gynecology and Obstetrics, Johann Wolfgang Goethe-University, Frankfurt, Germany. hanker@med.uni-frankfurt.de

n = 1620

	Mēneši	
	Vidējais PFS	Vidējā dzīvildze
Pēc 1. recidīva	10.2 (9.6-10.7)	17.6 (16.4-18.6)
Pēc 2. recidīva	6.4 (5.9-7.0)	11.3 (10.4-12.9)
Pēc 3. recidīva	5.6 (4.8-6.2)	8.9 (7.8-9.9)
Pēc 4. recidīva	4.4 (3.7-4.9)	6.2 (5.1-7.7)
Pēc 5. recidīva	4.1 (3.0-5.1)	5.0 (3.8-10.4)

Biežākās 2. un 3. kārtas ķīmijterapijā izmantota platīna preparātu saturoša kombinācija (n = 313, 24.5%) un topotekāns (n = 118, 23.6%)

Terapeitiska nozīme ir tikai pirmajiem 3 recidīva terapijas kursiem

Jutība pret platīna preparātiem un optimāla citoredukcija neatkarīgi prognostiski (PFS) faktori

Robežvariānta audzēji

- Tikai epiteliāliem audzējiem
- Garāka dzīvildze
 - 5 gadu dzīvildze 97%
 - 10 gadu dzīvildze 89%
- Morfoloģiski
 - Serozi
 - Mucinozi

Operācijas apjoms – pieļaujama konservatīva ķirurģija
Ķīmijterapija tikai atsevišķos gadījumos

Skrīnings

[JAMA](#). 2011 Jun 8;305(22):2295-303. doi: 10.1001/jama.2011.766.

Effect of screening on ovarian cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Randomized Controlled Trial.

[Buys SS](#), [Partridge E](#), [Black A](#), [Johnson CC](#), [Lamerato L](#), [Isaacs C](#), [Reding DJ](#), [Greenlee RT](#), [Yokochi LA](#), [Kessel B](#), [Crawford ED](#), [Church TR](#), [Andriole GL](#), [Weissfeld JL](#), [Fouad MN](#), [Chia D](#), [O'Brien B](#), [Ragard LR](#), [Clapp JD](#), [Rathmell JM](#), [Riley TL](#), [Hartge P](#), [Pinsky PF](#), [Zhu CS](#), [Izmirlian G](#), [Kramer BS](#), [Miller AB](#), [Xu JL](#), [Prorok PC](#), [Gohagan JK](#), [Berg CD](#); [PLCO Project Team](#).

- 78,216 sievietes 55-74 g.v.
- 39,105 – katru gadu (CA125 - 6 gadus, USS 4 gadus)
- 39,111- bez skrīninga
- Novērošanas laiks 13 gadi
- Primārie rezultāti: mirstība no olnīcu vēža
- Sekundārie rezultāti: olnīcu vēža incidence un skrīninga izraisītās komplikācijas

PLCO pētījums

- Olnīcu vēzis: 212 sievietēm (skrīninga grupā) pret 176 (novērošanas grupā) RR 1.21 (TI 95%, 0.99-1.48)
- Mirstība no olnīcu vēža: 118 sievietes (skrīninga grupā) pret 100 (novērošanas grupā) RR 1.18 (TI 95%, 0.82-1.71)
- 3285 sievietēm viltus pozitīvs tests, kā rezultātā 1080 ķirurģiskas manipulācijas
- 163 sievietēm vismaz viena nopietna komplikācija (15%)
- **Secinājums: “vienlaicīgs skrīnings ar CA125 koncentrācijas noteikšanu serumā un USS nesamazināja mirstību no olnīcu vēža salīdzinājumā ar sievietēm novērošanas grupā”**

UKTOCS Pilotpētījums

- Sievietes menopauzē no 45 gadu vecuma
- Kontroles (n=10977) un skrīninga grupa (n=10958)
- 3 gadus noteica CA125
- Ja paaugstināta CA125 koncentrācija → USS
- No skrīninga grupas 29 operēja (6 olnīcu vēži)
- 7 gadu novērošanas periodā 10 olnīcu vēži skrīninga grupā un 20 novērošanas grupā
- Skrīninga grupā garāka dzīvildze - 73 mēn pret 42 mēn (p=0,011)

UKTOCS pētījums

4 gadu gadu laikā iesaistītas 202 638 sievietes



Ķirurģiskas manipulācijas

97 sievietēm

845 sievietēm

Olnīcu vēzis

42 sievietēm

45 sievietēm

2005.gadā pētījums tika pārtraukts

Konsultācijas

Reģistratūras tel.:67000610; konsultācija@aslimnica.lv

