

MALIGNI TUMORI

MALIGNANT TUMOURS

Rak jajnika

Ovarian Cancer

Eduard Vrdoljak, Tomislav Omrčen, Spomenka Mikuš, Branka Petrić-Mišić

Centar za onkologiju i radioterapiju

Klinička bolnica Split

21000 Split, Spinčićeva 1

Sažetak Karcinom jajnika glavni je uzrok smrtnosti među karcinomima ženskoga spolnog sustava. Ne postoje rutinski testovi rane dijagnostike raka jajnika, a rano prepoznavanje bolesti otežano je zbog oskudne simptomatologije. Ukupna stopa preživljenja bolesnica od karcinoma jajnika iznosi gotovo 50%, što je velik napredak u odnosu na rane 80-e godine kada je iznosila oko 35%, a može se zahvaliti uvođenju paklitaksela u liječenje.

Ključne riječi: rak jajnika, kemoterapija, paklitaxel, cisplatin

Summary Ovarian cancer is the main reason of death among gynecological cancers. There is no routine test for early diagnosis of ovarian cancer and early detection of this cancer is difficult because of lack of symptomatology. Overall survival rate among patients with ovarian cancer is almost 50% and it represents a significant increase of survival in the last decade due the introduction of paclitaxel in the treatment of advanced stages of ovarian carcinoma.

Key words: ovarian cancer, chemotherapy, paclitaxel, cisplatin

Epidemiologija

Rak jajnika nalazi se na četvrtome mjestu svih neoplazmi kod žena i čini oko 23% malignoma ženskoga spolnog sustava. Glavni je uzrok smrti među ginekološkim karcinomima (1).

To je peti najčešće dijagnosticirani maligni solidni tumor i predstavlja četvrti uzrok smrti od karcinoma, iza karcinoma pluća, dojke i kolorektalnog karcinoma (1).

Incidencija u Republici Hrvatskoj je 17,4/100 000 žena. Godišnje oboli 419 žena. Stopa mortaliteta je 11,4 na 100 000 žena (2).

U zadnjih 30-ak godina 5-godišnje preživljenje karcinoma jajnika, bez obzira na histološki oblik, povećalo se s 36% na 50%. Najveća je učestalost između 50 i 70 godina (1).

Etiologija

U karcinogenezi karcinoma jajnika identificirali su se endokrini, genetički čimbenici i čimbenici okoline.

Endokrini učinci mogu se povezati s brojem neprekinutih ovulatornih ciklusa: pretpostavka se temelji na mišljenju da karcinom nastaje poremećenim procesom popravka površine epitela koji rupturira i obnavlja se tijekom svakog ovulatornog ciklusa (3).

Tako povećani rizik od obolijevanja od ovog malignoma imaju nulipare (30% svih bolesnica), dok oralni kontraceptivi i dojenje snižuju rizik (4).

Nešto više od 5% karcinoma jajnika ima obiteljsku genezu. Identificirana su tri odvojena familijarna sindroma koja se povezuju s povećanim rizikom od karcinoma jajnika:

1. nasljedni, po sijelu specifični karcinom jajnika
2. nasljedni karcinomski sindrom dojka / jajnik (povezan s mutacijom tumorskih supresorskih gena BRCA-1 i BRCA-2)
3. Lynch II obiteljski sindrom povećane učestalosti karcinoma (osobit po pojavi nepolipoznog kolorektalnog karcinoma, karcinoma endometrija i karcinoma jajnika).

Sva tri sindroma su autosomno dominantna s različitom penetracijom (5). Valja spomenuti podatak da je kod žena koje su imale rak dojke rizik obolijevanja od raka jajnika dva puta veći nego kod onih koje tu bolest nisu imale. Isto tako, žene koje su oboljele od raka jajnika imaju 3 - 4 puta veći rizik obolijevanja od raka dojke (6).

Više je studija proučavalo utjecaj okoliša, pojedinih lijekova, profesije i prehrane na pojavu karcinoma jajnika. Postoje izvješća o protektivnom učinku sunčevih zraka, što se povezuje s pojačanom sintezom vitamina D. Najniža incidencija ove bolesti je u zemljama s puno sunčanih dana. Tako je incidencija u zemljama

mediteranskog bazena niža u usporedbi sa zemljama Srednje i Istočne Europe (npr. Portugal 10,14, Španjolska 12,49, Grčka 11,56). Konzumacija zasićenih masnih kiselina povezuje se s porastom rizika, što se veže s porastom koncentracije estrogena u cirkulaciji. Suprotno tomu postoji snižen rizik kod vegeterijanki (7).

Priroda bolesti i klinička slika

Epitelni karcinom jajnika nastaje iz površinskog epitela jajnika. Rana bolest ograničena je na jajnik u obliku cističnog rasta. Bolest se obično širi transperitonealnom diseminacijom zloćudnih stanica s površine primarnog tumora, pri čemu se one implantiraju po cijeloj peritonealnoj šupljini. Bitan je put širenja limfnim putovima preko ovarijalnih u hipogastrične, ilijakalne i paraaortalne limfne čvorove čak do lijeve supraklavikularne regije (8).

Zbog nedostatka simptoma tek u 15 - 25% bolesnica dijagnoza bolesti se postavi u ranom stadiju. Nejasni gastrointestinalni simptomi dispepsije, mučnine, brze sitosti, nadimanja, konstipacije uobičajeni su, ali ne i specifični.

Većinom se bolest otkriva nakon što se proširi izvan male zdjelice te se tada prezentira abdominalnom boli, povećanjem trbuha zbog ascitesa ili velikih tumorskih masa (9).

Stadij bolesti i patologija tumora

Klasifikacija Međunarodne federacije za ginekologiju i opstetrijicu (FIGO) najšire je upotrebljavan staging sustav:

- I** tumor ograničen na jajnike (jedan ili oba)
- IA** tumor ograničen na jedan jajnik; kapsula intaktna; tumor ne nalazimo na površini; u ispirku ili ascitesu ne nalazimo tumorskih stanica
- IB** tumor ograničen na oba jajnika; kapsula intaktna; tumor ne nalazimo na površini jajnika; u ispirku ili ascitesu ne nalazimo tumorskih stanica
- IC** tumor ograničen na jedan ili oba jajnika; nalazimo: rupturu kapsule; tumor na površini jajnika; u ispirku ili ascitesu tumorske stanice
- II** tumor je zahvatio jedan ili oba jajnika, ali postoji zdjeljično širenje bolesti
- IIA** širenje i/ili implantati na maternici i/ili jajovodima; u ispirku ili ascitesu ne nalazimo tumorskih stanica
- IIB** širenje na ostala tkiva zdjelice; u ispirku ili ascitesu ne nalazimo tumorskih stanica
- IIC** IIA ili IIB s tumorskim stanicama u ispirku ili ascitesu
- III** tumor zahvaća jedan ili oba jajnika s mikroskopski potvrđenim peritonealnim metastazama izvan zdjelice i/ili s metastazama u regionalnim limfnim čvorovima

IIIA mikroskopske peritonealne metastaze izvan zdjelice

IIIB peritonealne metastaze izvan zdjelice do 2 cm u promjeru

IIIC peritonealne metastaze izvan zdjelice veće od 2 cm u promjeru i/ili metastaze u regionalnim limfnim čvorovima

IV udaljene metastaze (ne uključuju peritonealne metastaze)

Više od 80% tumora jajnika epitelnog je podrijetla (serozni, mucinozni, endometrioidni, klarocelularni), 10% su tumori strome jajnika, 5% zametnog epitela, a oko 5% su metastatski tumori (najčešće dojke).

Dijagnostika

Rana dijagnostika

Rana dijagnostika bolesti je teška zbog slabo izraženih kliničkih simptoma. Pokušaj rane dijagnostike određivanjem tumorskog markera Ca 125 UZ pregledom ili bez njega nije bio učinkovit s obzirom na to da Ca 125 nema potrebnu senzitivnost i specifičnost. Današnje UZ metode mogu detektirati i najmanje ciste na jajniku, ali je potrebna i patološka potvrda bilo kakvog nalaza. Stoga, za postavljanje rane dijagnoze epitelnog karcinoma ne postoje rutinski dijagnostički testovi (10).

Preoperativna dijagnostika

Preoperativna dijagnostika mora obuhvatiti pažljivo uzimanje anamneze, povijesti bolesti, fizikalni pregled koji uključuje bimanualnu palpaciju, radiološke pretrage (standardne: rendgenogram pluća, irigografija, IVU i kao opcija: UZ abdomena ili transvaginalni UZ ili koloni doplerski UZ, CT ili NMR abdomena, limfangiografija), posebne pretrage (sigmoidoskopija, Papanicolaouov test), laboratorijske pretrage (KKS, DKS, urea, kreatinin, jetrene transaminaze, Ca 125) (10).

Važnost tumorskog markera Ca 125 u dijagnostici i praćenju bolesnica s karcinomom jajnika Ca 125 je općeprihvaćeni tumorski marker za tumor jajnika. Gornja granica vrijednosti je 35 U/ml. U više od 89% bolesnica sa seroznim karcinomom jajnika povišena je vrijednost Ca 125, dok je u bolesnica s mucinoznim karcinomom taj postotak niži i iznosi oko 68% (11).

Vrijednost Ca 125 ne korespondira s gradusom, stadijem ili ploidnošću tumora. Priroda bolesti se ne mijenja ovisno o tome je li Ca 125 povišen ili nije (12). Ca 125 može biti povišen u trudnoći, upalnim bolestima zdjelice, endometriozii, pankreatitisu, renalnim oštećenjima, abdominalnoj fibrozi i adenomiozi. Dakle, vrlo niska specifičnost, koja proizlazi iz činjenice da puno različitih stanja može izazvati porast vrijednosti Ca 125, ne dopušta da se Ca 125 iskoristi u ranoj dijagnostici (11). Smatra se da preoperativna vrijednost Ca 125 može biti

važan prognostički čimbenik. Postoperativna upala u području peritoneuma može povisiti vrijednost ovog biljega pa se postoperativna razina Ca 125 mora odrediti 3 - 4 tjedna nakon operacije. Razina Ca 125 tijekom kemoterapije može upućivati na odgovor tumora na terapiju i zato može biti prognostički indikator preživljenja. Najveća važnost određivanja vrijednosti Ca 125 je rana detekcija recidiva i progresije bolesti (13).

Prognostički čimbenici

Stadij bolesti, veličina postoperativne bolesti i gradus tumora glavni su neovisni prognostički čimbenici epitelnih karcinoma jajnika (14).

Histološki podtip tumora ima minimalnu prognostičku važnost osim u slučaju klarocelularnog tumora (15).

Suvremeno liječenje bolesnica s karcinomom jajnika

Bolest ranog stadija (I. i II. stadij)

Stadij IA, gradus I: kirurški staging uz unilateralu salpingoovarektomiju i klinastu biopsiju kontralateralnog jajnika bez dodatne kemoterapije. Te bolesnice imaju 5-godišnje preživljenje između 90 i 98% (16).

Stadij IA, gradus II i III, stadij IB, IC i stadij II: kirurški zahvat uz dodatnu kemoterapiju temeljenu na upotrebi cisplatine. Bolesnice u stadiju IA i IB sa slabo diferenciranim tumorima imaju 5-godišnje preživljenje, uz ordiniranu kemoterapiju više od 80%, dok je preživljenje u stadiju II oko 65%. Optimalna kemoterapija u ranom stadiju bolesti temelji se na upotrebi derivata platine (16).

Postoperativna radioterapija jedan je od alternativnih modaliteta adjuvantnog liječenja u stadiju IB, gradus III i IC, odnosno stadiju II za srednje i dobro diferencirane tumore bez makroskopski rezidualne bolesti nakon operacije (17).

Liječenje uznapredovale bolesti (III. i IV. stadij)

Oko 80% bolesnica javlja se u uznapredovalom stadiju bolesti s diseminacijom tumora u peritonealnu šupljinu i s ascitesom. Odgovarajućim pristupom, u oko 80% bolesnica moguća je maksimalna redukcija tumora (7, 18).

Sve ove bolesnice zahtijevaju dodatno liječenje koje se osniva na kemoterapiji temeljenoj na derivatima platine i paklitakselu. Paklitaksel je u kombinaciji s cisplatinom ili karboplatinom zlatni standard liječenja uznapredovalog raka jajnika. Impozantni rezultati studije GOG 111 značili su velik pomak u liječenju bolesnica s uznapredovalim rakom jajnika (19). Uključivanjem paklitaksela u prvu liniju kemoterapije uznapredovalog raka jajnika poboljšava se dužina slobodnog intervala bez bolesti s 13 na 18 mjeseci i ukupno preživljenje bolesnica s 24

na 38 mjeseci (19). Razlika u srednjem preživljenju bolesnica s uznapredovalim rakom jajnika od 14 mjeseci najveći je dokumentirani pomak u liječenju solidnih malignih tumora u zadnjih 10 godina. Rezultat navedene studije potvrđen je u konfirmativnoj studiji provedenoj u Europi i Kanadi. Ona je već nakon 28-mjesečnog praćenja pokazala statistički značajnu razliku u preživljenju - bolesnice liječene paklitakselom u prosjeku su živjele 10 mjeseci duže (20). Zbog navedenih razloga te kliničke razine sigurnosti dokaza (dva multicentrična, randomizirana, odlično planirana, provedena i adekvatno brojčano definirana protokola) navedena kombinacija lijekova postala je obvezatni standard liječenja uznapredovalog karcinoma jajnika. Tako su European Consensus statement (1999), NHS Guidance on the use of Taxanes for Ovarian Cancer (2000) i Clinical Guidelines for Gynecological Cancer (2000) definirali terapiju temeljenu na cis ili karboplatinu i paklitakselu kao prvolinjsku u liječenju karcinoma jajnika stadija II-IV (21 - 23).

Primjena perkutanog zračenja u bolesnica u ovom stadiju bolesti danas je rijetko primjenjiva i ograničena je na bolesnice kod kojih je kemoterapija kontraindicirana. Također, primjena radioterapije, vanjske ili intraabdominalne primjene radioaktivnog fosfora 32P, moguća je u slučaju postojanja ostatne bolesti nakon ordinacije cito-reduktivne kirurgije i pridružene kemoterapije (24, 25).

Liječenje recidiva karcinoma jajnika

Izbor modaliteta liječenja i kemoterapijskog protokola kod bolesnica s recidivom karcinoma jajnika temelji se na inicijalnom kemoterapijskom protokolu i odgovoru na liječenje. Te se bolesnice mogu podijeliti u dvije podskupine ovisno o trajanju slobodnog intervala bez bolesti. Bolesnice s recidivom unutar šest mjeseci od završetka inicijalnog liječenja imaju lošu prognozu. Suprotno tomu, bolesnice sa slobodnim intervalom bez bolesti duljim od šest mjeseci ili godinu dana imaju bolju prognozu zbog veće učinkovitosti drugolinjske kemoterapije (26).

Pacijentice s recidivom raka jajnika možemo ponovno tretirati kombinacijom paklitaksela i derivata platine ako je odgovor na taj kemoterapijski protokol kod inicijalnog liječenja bio značajan te ako je prošlo dovoljno vremena od završetka liječenja (26).

Lijekovi koji pokazuju aktivnost kod bolesnica s tumorima rezistentnim na platinu ili paklitaksel jesu: topotekan (stopa odgovora oko 14%), oralni etopozid (stopa odgovora oko 27%), gemcitabin (stopa odgovora oko 26%) i liposomski doksorubicin (stopa odgovora oko 26%) (27 - 30).

Vrijedno je spomenuti i mogućnost palijativne upotrebe hormonske terapije, točnije tamoksifena u liječenju karcinoma jajnika. Brojne su studije pokazale razinu kliničkog odgovora od 10 do 15% (31). Činjenica da je tamoksifen relativno netoksičan te da se može upotrebljavati u izvanbolničkim uvjetima vrijedna je alternativa u

liječenju bolesnica s kemorezistentnim, terminalnim karcinomima jajnika. U bolesnica s dugim razdobljem bez bolesti može se razmatrati sekundarni citoreduktivni kirurški zahvat (32).

Zaključak

Značajno poboljšanje stope preživljenja bolesnica s karcinomom jajnika uočilo se početkom 80-ih godina

20. stoljeća uvođenjem cisplatina u kemoterapijske protokole (s 25% na 35%). Otkrićem taksana, tj. paklitaksela i njegovim uvođenjem u adjuvantno liječenje ukupno se preživljenje poboljšalo za 14 mjeseci. Odgovarajućim liječenjem bolesnica, primjenom citoreduktivnih principa kirurškog zahvata te upotrebom najbolje- ga prvolinijskoga kemoterapijskog protokola - kombinacije derivata platine i paklitaksela, stopa preživljenja bolesnica s karcinomom jajnika doseže razinu od 50%.

Literatura

1. WINGO PA, TONG T, BOLDEN S. Cancer statistics, 1997. *CA Cancer J Clin* 1997;47:5-27.
2. Hrvatski zavod za javno zdravstvo: Registar za rak, 1995. *Hrv zdrav stat ljet* 1995: 231.
3. FATHALLA MF. Incessant ovulation: A factor in ovarian neoplasia. *Lancet* 1971;2:163.
4. WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives. *Int J Cancer* 1995; 49: 191-5.
5. LYNCH HT, BEWTRA C, LYNCH JF. Familial ovarian carcinoma. *Am J Med* 1986; 81:1073.
6. LYNCH HT, FITZCOMMONS ML, CONWAY TA, et al. Hereditary carcinoma of the ovary and associated cancers: A study of two families. *Gynecol Oncol* 1990; 36:48.
7. GREENE MH, CLARK JW, BLAYNEW DW, et al. The epidemiology of ovarian cancer. *Semin Oncol* 1984; 11:209.
8. BERGMAN F. Carcinoma of the ovary: A clinicopathological study of 86 autopsied cases with special reference to mode of spread. *Acta Obstet gynecol scand* 1966; 45:211-231.
9. OZOLS RF, RUBIN SC, DEMBO AJ, et al. Epithelial ovarian cancer. In Hoskins WJ, Perez CA, Young RC, eds: *Principles and Practice of Gynecologic Oncology*, Philadelphia, JB Lippincott, 1992:744.
10. BROOKS SE. Preoperative evaluation of patients with suspected ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1994; 55:580-90.
11. Van der BURG MEL, LAMMES FB, VERWEJ J. CA-125 in ovarian cancer. *Netherlands J Med* 1992; 40:36-51.
12. Van der BURG MEL, LAMMES FB, VERWEJ. The role of CA-125 and conventional examinations in the diagnosis of progressive carcinoma of the ovary. *Surg Gynecol Obstet* 1993; 176:310-4.
13. YEDEMA CA, KENEMANS P, THOMAS M, et al. CA-125 levels in the early postoperative period do not reflect tumor reduction. *Eur J Cancer* 1993; 29A:966-71.
14. NAGELE F, PETRI E, MEDL M, et al. Preoperative CA-125: An independent prognostic factor in patients with stage I EOC. *Obstet Gynecol* 1995; 86:259-64.
15. CAREY M, DEMBO AJ, FYLES AW, et al. Testing the validity of prognostic classification in patients with surgically optimal ovarian carcinoma: A 15-year review. *Int J Gynecol cancer* 1993; 3:24-35.
16. FIGO Special Report on Gynaecologic cancer: *Intern J Gynaecol Obstet*, 2000;7:2:241-9.
17. DEMBO AJ, BUSH RS, BEALE FA, et al. Improved survival following abdominopelvic irradiation in patients with completed pelvic operation. *Am J Obstet Gynecol* 1979; 134:793-800.
18. VAN DER BURG ML, VAN LENT M, KOBISHA A, et al. Interventional debulking surgery (IDS) dose not improve survival in advanced epithelial ovarian cancer: An EORTC Gynaecological cancer Cooperative Group Study (Abstract 818). *Proc Am Soc Oncol* 1993.
19. McGUIRE WP, HOSKINS WJ, BRADY MF, et al. Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer. *N Engl J Med* 1996; 334: 1.
20. PICART MJ, et al: *J NCI*, 2000, 92:699-708.
21. PICCART MJ. et al (1999): *EJC* 36; 10-2
22. UK National institute for Clinical Excellence: 2000; (3).
23. *Intern, Jour, Gynecol, Obst.*2000;70, (2).
24. THOMAS GM, DEMBO AJ. Integrating radiation therapy into the management of ovarian cancer. *Cancer* 1993; 71:1710-8.
25. SPENCER TR, MARKS RD, FENN JO et al: Intraperitoneal P-32 after negative second look laparotomy in ovarian carcinoma. *Cancer* 1989; 63:2434-7.
26. OZOLS RF. Treatment of recurrent ovarian cancer: increasing options-"Recurrent" results. *J Clin Oncol* 1997;15:2177.
27. BOOKMAN MA, MALMSTROM H, BOLIS G, et al. Topotecan for the treatment of advanced epithelial ovarian cancer: an open - label phase II study in patients treated after prior chemotherapy that contained cisplatin or carboplatin and paclitaxel. *J Clin Oncol* 1998; 16:3345.
28. ROSE PG, BLESSING JA, MAYER AR, HOMESLEY HD. Prolonged oral etoposide as second-line therapy for platinum-resistant and platinum-sensitive ovarian carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1998;16:405.
29. LUND B, HANSEN OP, THEILADE K, HANSEN M, NEIJT JP. Phase II study of gemcitabin in previously treated ovarian cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86: 1530.
30. MUGGIA FM, HAINSWORTH JD, JEFFERS S, et al. Phase II study of liposomal doxorubicin in refractory ovarian cancer: antitumor activity and toxicity modification by liposomal encapsulation. *J Clin Oncol* 1997;15:987.
31. HATCH KD, BEECHAM JB, BLESSING JA, CREASMAN WT. Responsiveness of patients with advanced ovarian carcinoma to Tamoxifen. *Cancer* 1991; 68:269.
32. WILLIAMS L. The role of secondary cytoreductive surgery in epithelial ovarian malignancies. *Oncology* 1992; 6:825-32.