

DIAGNOSTIKA IN ZDRAVLJENJE RAKA JAJČNIKOV

Iztok Takač, Darja Arko

UVOD

Rak jajčnikov (RJ) se pojavlja v vseh starostnih obdobjih. Pri ženskah, mlajših od 20 let, so najpogostejši tumorji zarodnega epitelija, epitelijski RJ pa je najpogostejši pri ženskah, starejših od 50 let.

Skupna incidenca RJ se giblje med 9–17/100.000 in je največja v razvitih deželah, z izjemo Japonske. Incidenca narašča s starostjo. V ZDA je do smrtno tveganje za nastanek RJ 1 na 70. V Sloveniji smo leta 2005 registrirali 197 novih primerov RJ, kar pomeni incidenčno stropnjo 19,3/100.000 (1).

Nevarnostni dejavniki za nastanek RJ so v osnovi reprodukcijski in genetski. Ženske z manj porodi ogroža bolj – nerodke kar dvakrat bolj – kot ženske, ki so rodile večkrat. Zgodnja prva nosečnost, zgodnja menopavza in uporaba peroralnih kontraceptivov manjšajo nevarnost nastanka RJ (2).

RJ je klonalna bolezen, ki v več kot 90 % vznikne iz posamezne celice. Za maligno transformacijo so potrebne številne genetske spremembe v epiteliju jajčnikov. Slednje omogočajo ponavljajoče se zatrganine in zaceljenja epitelija jajčnikov pri ovulaciji. Prirojene dejavnike je mogoče najti v 5–10 % primerov RJ. Doslej so bili ugotovljeni naslednji sindromi:

- sindrom RJ in raka dojke, ki je povezan s prirojeno mutacijo genov BRCA1 in BRCA2,
- tip II sindroma Lynch, ki vključuje še rak debelega črevesa, dojke, endometrija in prostate (3, 4).

Zanimivo je, da opažajo pri bolnicah z RJ, katerih sorodnice so tudi imele RJ, hitrejši potek bolezni in slabše preživetje (5).

PRESEJANJE

Za RJ zaenkrat ne poznamo nobenega stroškovno upravičenega načina presejanja. Raziskave, ki so uporabljale označevalec CA 125, ultrazvočni (UZ) pregled medenice in klinični pregled pri ženskah z normalnim tveganjem, niso pokazale zadostne občutljivosti in specifičnosti. Bolnice z močno družinsko obremenjenostjo z RJ, še posebej tiste z zgoraj navedenimi sindromi, napotimo v genetsko posvetovalnico, kjer ugotovijo njihovo tveganje za nastanek RJ (6). Pri bolnicah z večjim tveganjem za RJ priporočajo vaginalni UZ pregled in določanje CA 125 na pol leta.

DIAGNOSTIKA

Uspešnost zdravljenja RJ je odvisna od zgodnje diagnoze. Žal pa so možnosti, da bolezen odkrijemo v zgodnjem stadiju, majhne. Prvič zato, ker RJ v zgodnjem stadiju ne povzroča kliničnih težav, in drugič, ker ne poznamo dovolj zanesljive in občutljive preiskave, s katero bi opravljali presejanje. Klinik mora poznati pojavnost različnih neoplazem v različnih starostnih skupinah. Mejno maligni (*borderline*) tumorji so najpogostejši v perimenopavzi. Pri mlajših bolnicah je za izključitev tumorjev zarodnih celic treba določiti dodatne tumorske označevalce, humani horionski gonadotropin (hCG) in alfa-fetoprotein (AFP).

Zgodnji RJ navadno ne povzroča bolezenskih znakov, po katerih bi lahko posumili nanj (7, 8). Približno dve tretjini primerov vseh RJ ugotovimo v stadijih III in IV. Navadno so vzrok bolničnega obiska pri zdravniku neznačilni simptomi, kot so nejasne bolečine v trebuhu, splošno slabo počutje, nepravilnosti menstruacije, dispepsija in druge blage prebavne motnje, ki lahko trajajo le nekaj tednov. Pri takih težavah žensk, starejših od 40 let, moramo vedno pomisliti tudi na možnost RJ. Z napredovanjem bolezni se pojavijo ascites, napetost trebušne stene in slabo počutje. Temu so lahko pridruženi respiratorni simptomi zaradi zvišanega intraabdominalnega tlaka ali zaradi transudacije tekočine v plevralno votlino. Redko je pridružena nepravilna krvavitev iz nožnice.

Pri bolnicah je potrebna natančna anamneza, s katero iščemo izpostavljenost nevarnostnim dejavnikom in pridobimo podatke o prebolelih rakavih boleznih in morebitnem raku v družini. Potreben je klinični pregled celega telesa, vključno dojk, ter ginekološki in rektalni pregled. Nekateri poročajo, da je RJ pogostejši na desni strani (9).

Pred operacijo rentgensko slikamo pljuča, da izključimo pljučne ali plevralne zasevke. Z računalniško tomografijo (CT) trebuha in medenice ugotovimo razširjenost procesa in iščemo morebiten drugi primarni malignom. Opravimo tudi ginekološko ultrazvočno (UZ) preiskavo. Vendar pa slikovne preiskave nikakor ne morejo nadomestiti kirurškega določanja stadija bolezni (*staging*), tudi ko se RJ ne širi iz medenice ali trebuha. Kadar so pridruženi bolezenski znaki značilni za bolezen prebavil, moramo opraviti irigografijo ali koloskopijo. V sklopu diagnostičnih preiskav opravimo tudi laboratorijske preiskave (hematološke in biokemične) in določimo tumorske označevalce, predvsem CA 125 in karcinoembrionalni antigen (CEA) (10). Visoke vrednosti CA 125 nakazujejo RJ, zvišane vrednosti karcinoembrionalnega antigena (CEA) pa so le pri 4 % bolnic z RJ (11). Tudi primarni rak želodca ali debelega črevesa z zasevki v jajčnike lahko posnema RJ. Treba je napraviti tudi pregled dojk in mamografijo, saj gre večinoma za bolnice iz starostne skupine, v

kateri je rak dojke pogost. Poleg tega je tudi pri mlajših možna mutacija genov BRCA.

Laparotomija za določanje stadija bolezni

Prognosa RJ je odvisna od:

- stadija bolezni ob postavitvi diagnoze,
- histološke podvrste in stopnje diferenciacije ter
- prostornine preostale (rezidualne) bolezni.

Med naštetimi dejavniki sta najpomembnejša stadij in prostornina preostale bolezni, zato je natančna »*staging*-laparotomija« najpomembnejši del zgodnjega zdravljenja.

Po odprtju trebušne votline s sredinskim (medianim) rezom pošljemo prsto trebušno tekočino ali izpirke trebušne votline na citološko preiskavo. Sledi natančen pregled organov trebušne votline in površine peritoneja. Poleg iz sumljivih mest je treba napraviti naključne biopsije iz peritoneja mehurja, iz zadnje stene Douglasovega prostora, iz obeh parakoličnih žlebov, izpod prepone in iz obeh stranskih površin medenice. Če je primarni tumor omejen na jajčnike, moramo ugotoviti, ali je kapsula razpočena. Če je le mogoče, je treba odstraniti vse vidne dele tumorja, hkrati pa napraviti popolno histerektomijo in obojestransko adneksektomijo. Odstraniti je treba tudi omentum ter medenične in paraaortne bezgavke. Ta postopek omogoča natančno diagnozo zgodnje bolezni, pri napredovali bolezni pa optimalno odstranitev tumorskega tkiva.

Pacientke je treba o operaciji dobro poučiti, mlajše, še posebej tiste, ki bi želele kasneje še roditi, o možnostih in tveganju ohranitvene operacije, in za poseg od njih pridobiti polnovedno privolitev (12). Pogoji za ohranitveno (konservativno) operacijo so:

- laparotomija (kot opisano zgoraj, razen odstranitve maternice in obeh jajčnikov),
- intraoperacijski izvid enostranske prizadetosti jajčnika z nepoškodovano ovojnico (stadij IA),
- normalen videz nasprotnega jajčnika (biopsija ni potrebna ali priporočljiva).

Obravnavanje bolnic v reprodukcijskem obdobju s sumom na raka jajčnikov

Najpomembnejši dejavnik odločanja o načinu kirurškega zdravljenja pri mladih ženskah v reprodukcijskem obdobju je klinična presoja. V preteklosti je bila izbira omejena le na laparotomijo s pregledom in z odstranitvijo tumorja ali na redno opazovanje z UZ preiskavami. Napredek laparoskopskega

operiranja pa je omogočil dodatno možnost ocenjevanja stanja in morebitnega zdravljenja.

Ko je na osnovi slikovnih in laboratorijskih preiskav velika možnost, da ima bolnica RJ, je indicirana laparotomija. Če je na voljo izurjena laparoskopjska ekipa, je pri mladih ženskah in ko je sprememba najverjetneje benigna, izvid tumorskih označevalcev pa je negativen, primernejša laparoskopija.

Malignom nakazujejo naslednji dejavniki:

- starost (pri mladih ženskah pogostejši tumorji zarodnih celic, pri starejših epitelijski RJ),
- obojestranskost (bilateralnost),
- klinično fiksirani tumor,
- ascites,
- ultrazvočna kompleksna slika,
- vozlički zasevkov, vidni računalniškotomografsko, in
- zvišane vrednosti tumorskih označevalcev.

ZDRAVLJENJE

Zdravljenje zgodnjega raka jajčnikov

Pri četrtini bolnic ugotovimo RJ v stadijih I ali II. Pri mladih bolnicah s stadijem IA, ki želijo ohraniti svojo reprodukcijsko sposobnost, se biopsija nasprotnega jajčnika ne priporoča, saj lahko zmanjša plodnost.

Prognoza bolezn pri primerno obravnavanih bolnicah z dobro diferenciranimi cistadenokarcinomi v stadijih IA in IB je zelo dobra, tako da dopolnilno zdravljenje s citostatiki – razen pri svetloceličnem karcinomu – ni potrebno. Pri slabše diferenciranih tumorjih in v stadiju IC priporočajo sistemsko zdravljenje s citostatiki iz skupine derivatov platine (13). Prav tako je sistemsko zdravljenje indicirano pri vseh stadijih II. Število ciklusov kemoterapije še vedno ni zanesljivo določeno in je najpogosteje med tri in šest (14, 15).

Zdravljenje napredovalega raka jajčnikov

Pri treh četrtinah bolnic ugotovimo RJ v stadijih III ali IV, ki ju že spremljajo simptomi napredovale bolezn v trebuhu in kar lahko že manjša njihovo zmogljivost in sposobnost za operacijo. Najpomembnejši napovedni dejavnik poteka bolezn v teh primerih je prostornina preostale (rezidualne) bolezn. Pri vseh bolnicah, sposobnih za operacijo, je zato treba napraviti laparotomijo in odstraniti čim več rakavega tkiva (16). Sistematična medenična in paraaortna limfadenektomija podaljša čas do ponovitve bolezn, po

doseženem skupnem preživetju pa ni nič uspešnejša kot odstranitev le zvečanih bezgavk (17).

Pri nekaterih bolnicah z nepopolno (suboptimalno) primarno citoredukcijo lahko po treh krogih kemoterapije napravimo intervalno citoredukcijo (18). Isto velja za bolnice, ki jih zaradi slabega stanja ne moremo operirati pred uvedbo sistemskega zdravljenja.

Bolnice morajo po citoredukcijski operaciji prejeti kemoterapijo. Prva izbira sistemskega zdravljenja je kombinacija derivatov platine s paklitakselom. Vzdrževalna kemoterapija po šestih krogih zdravljenja podaljša čas do ponovitve bolezni, vendar ne izboljša skupnega preživetja. Vsekakor lahko takšno zdravljenje ponudimo le bolnicam s popolnim odzivom na zdravljenje, ki razumejo namen tovrstnega zdravljenja in sopojavae.

Intraperitonealna kemoterapija ostaja kontroverzna, predvsem zaradi večje toksičnosti in zaradi zapletov v zvezi z intraperitonealnimi katetri. Skupina za ginekološko onkologijo (GOG) je primerjala učinkovitost intravenskega paklitaksela in cisplatina z intravenskim paklitakselom in intraperitonealno cisplatino in paklitakselom pri bolnicah s stadijem III RJ, ki niso imele preostale bolezni večje od 1 cm. Načrtovanih šest krogov zdravljenja je prejelo samo 42 % bolnic v skupini z intraperitonealnim zdravljenjem, vendar so ugotovili, da se je pri njih čas do ponovitve bolezni značilno podaljšal, skupno preživetje pa izboljšalo (19). Čeprav lahko postane intraperitonealna kemoterapija standardno zdravljenje napredovalega RJ, optimalna shema še ni jasna. V ta namen bodo potrebne še dodatne klinične raziskave, ki bodo skušale odgovoriti na vprašanje o najboljših zdravilih in shemi tovrstnega zdravljenja (20).

Pri peritonealni karcinomatozi se uporablja tudi zdravljenje z zvišano temperaturo, ki ga imenujemo regionalna hipertermija. Bistvo metode je nadzorovano segrevanje medenice in trebušne votline s pomočjo posebnih, računalniško vodenih sistemov. Nekateri poročajo, da regionalna hipertermija izboljša preživetje pri RJ in raku debelega črevesa (21).

Kemoterapija

Za zdravljenje RJ priporočajo naslednje sheme sistemskega zdravljenja: paklitaksel 175 mg/m^2 v 3 urah / karboplatina AUC 5–7 v 1 uri, vsake 3 tedne, 3–6 krogov (22), pa tudi paklitaksel 135 mg/m^2 v 24 urah / cisplatina 75 mg/m^2 v 6 urah in paklitaksel 175 mg/m^2 v 3 urah / cisplatina 75 mg/m^2 v 6 urah.

Nekateri skušajo izboljšati preživetje brez ponovitve in celotno preživetje z dodajanjem medroksiprogesteronacetata (MPA) klasični shemi kemoterapije (23).

Druga laparotomija

Druga ali intervalna (*second-look*) laparotomija (ali laparoskopija) je operacija, ki jo opravimo pri bolnicah brez kliničnih znakov bolezni, ki so prejele načrtovano število kemoterapij, in sicer zato da ugotovimo odziv na zdravljenje. Podatki, ki jih pri tem dobimo, so v skladu s kasnejšim potekom bolezni, vendar ne vplivajo na skupno preživetje (24). Danes se redko uporablja. Bolnice sledimo s kliničnimi pregledi, vaginalnimi UZ pregledi in določanjem tumorskih označevalcev.

Sekundarna citoredukcija

Sekundarna citoredukcija je poskus odstranitve rakavega tkiva kadar koli po končanem sistemskem zdravljenju. Retrospektivne raziskave so pokazale, da koristi le pri solitarnih recidivih, ko lahko odstranimo vso makroskopsko vidno tkivo. Najboljši rezultati so pri bolnicah, pri katerih se bolezen ponovi po ≥ 24 mesecih (25).

Kemoterapija pri recidivu raka jajčnikov

Pri večini bolnic, zdravljenih zaradi napredovalega RJ, se bolezen ponovi. Bolnice, ki se jim bolezen ponovi po več kot 12 mesecih po zaključeni kemoterapiji z derivati platine, ocenjujemo za občutljive (senzitivne). Kadar se bolezen ponovi prej kot v 6 mesecih, gre za odpornost (rezistenco) tumorja na derivate platine. Bolezen, ki se ponovi v 6–12 mesecih po terapiji, pa ocenjujemo za delno občutljivo na derivate platine. Daljše ko je obdobje do ponovitve bolezni, boljši je odziv na ponovno zdravljenje s platino oz. z drugimi citostatiki.

Raziskava ICON 4 je ugotovila, da je čas do ponovitve bolezni daljši, preživetje bolnic z rakom, občutljivim na derivate platine, pa boljše, če so bile zdravljene s karboplatino v kombinaciji s paklitakselom kot pa če so dobivale karboplatino v monoterapiji (26).

Če se pokaže nevrotoksično delovanje, lahko paklitaksel nadomestimo z gemcitabinom ali liposomski doksorubicinom (27).

Bolnice z rakom, odpornim na derivate platine, zdravimo z zdravili, ki ne vsebujejo platine: liposomski doksorubicin, topotekan, etopozid ali gemcitabin. Monoterapija ali pa njihova kombinacija doseže odziv v 10–15 %. Ena od možnosti za te bolnice je, da jih vključimo v klinične raziskave.

Optimalno zdravljenje bolnice z refraktarnim RJ zahteva natančno preučitev njenih telesnih, mentalnih in duševnih zmogljivosti. Pomembno je, da pre-

poznamo stanja, ki bolnico neposredno ogrožajo, kot so sistemske okužbe, zapora črevesja, ascites, plevralni izliv ipd.

Pomembno je, da bolnica razume, da odzivi na kemoterapijo ne pomenijo vedno boljšega preživetja. Pogosto je glavni cilj zdravljenja izboljšanje kakovosti življenja in optimizacija telesnih funkcij. Vsako zdravljenje, ki lahko poslabša navedene funkcije, navadno ni upravičeno.

LITERATURA

1. Primic-Žakelj M, Bračko M, Hočevar M, Pompe-Kirn V, Strojan P, Zadnik V, et al. Incidenca raka v Sloveniji 2005. Ljubljana: Onkološki inštitut, Register raka za Slovenijo, 2008: 36–50.
2. DiSaia P, Creasman W. Epithelial Ovarian Cancer. *Clinical Gynecologic Oncology*. 6th Ed. Mosby 2002: 289–350.
3. Lynch HT, Watson P, Lynch JF, Conway TA, Fili M. Hereditary ovarian cancer. Heterogeneity in age at onset. *Cancer* 1993; 71: 573–81.
4. 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 Med* 1997; 336: 1401–8.
5. Ji J, Forsti A, Sundquist J, Lenner P, Hemminki K. Survival in ovarian cancer patients by histology and family history. *Acta Oncol* 2008; 5: 1–8.
6. Kavanagh JJ, Pecorelli S, Benedet JL, See HT, Ngan HYS. Cancer of the ovary. In: Benedet JL, Pecorelli S, editors. *Staging classifications and clinical practice guidelines of gynaecologic cancers*. 3rd ed. Elsevier 2006: 95–121.
7. Bankhead CR, Kehoe ST, Austoker J. Symptoms associated with diagnosis of ovarian cancer. A systematic review. *BJOG* 2005; 112: 857–65.
8. Lataifeh I, Marsden DE, Robertson G, Gebiski V, Hacker NF. Presenting symptoms of epithelial ovarian cancer. *Aust NZJ Obstet Gynecol* 2005; 45: 211–4.
9. Dane S, Borekci B, Kadanali S. Right-sided lateralisation of ovarian cancer and right bias asymmetry for involved pelvic lymph nodes by ovarian cancer cells. *Laterality* 2008; 24: 1–10.
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: 179–87.
11. Hogdall EV, Christensen L, Kjaer SK, Blaakaer J, Jarle Christensen I, Gayther S, et al. Protein expression levels of carcinoembryonic antigen (CEA) in Danish ovarian cancer patients: from the Danish "MALOVA" ovarian cancer study. *Pathology* 2008; 40: 487–92.
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: 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: 105–12.
14. Young RC, Walton LA, Ellenberg SS, Homesley HD, Willbanks GD, Decker DG, et al. Adjuvant therapy in stage I and II epithelial ovarian cancer. Results of two prospective randomized trials. *N Engl J Med* 1990; 322: 1021–7.
15. Bell J, Brady M, Lage J, Look KY, Spirtos N, Walker J, et al. 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. 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.
 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: 560–6.
 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: 629–34.
 19. 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.
 20. Noma J, Yoshida N. Intraperitoneal chemotherapy for ovarian cancer. *Gan To Kagaku Ryoto* 2008; 35: 885–90.
 21. Cho CH, Wust P, Hildebrandt B, Issels RD, Sehouli J, Kerner T, Deja M, Budach V, Gellermann J. Regional hyperthermia of the abdomen in conjunction with chemotherapy for peritoneal carcinomatosis: Evaluation of two annular-phased-array applicators. *Int J Hyperthermia* 2008; 3: 1–10.
 22. Aebi S, Castiglione M. Epithelial ovarian carcinoma: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2008; 19 (Suppl 2): ii14–6.
 23. Niwa K, Onogi K, Wu Y, Mori H, Harrigan RC, Tamaya T. Clinical implication of medroxyprogesterone acetate against advanced ovarian carcinoma: a pilot study. *Eur J Gynaecol Oncol* 2008; 29: 252–5.
 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. Tay EH, Grant PT, GebSKI V, Hacker NF. Secondary cytoreductive surgery for recurrent epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 2002; 100: 1359–62.
 26. Parmar MK, Ledermann JA, Colombo N, duBois 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: 2099–106.
 27. Pfisterer J, Ledermann JA. Management of platinum-sensitive recurrent ovarian cancer. *Semin Oncol* 2006; 33: 12–6.