

Klinična slika in laboratorijske preiskave pri bolnicah s sumom na rak jajčnikov

Maja Krajec

Izveček

Rak jajčnikov je bolezen z najslabšo prognozo in najvišjo umrljivostjo med vsemi ginekološkimi raki, v 50 do 70-odstotkih se tudi ponovi. Bolezen v več kot 70-odstotkih ugotovimo v napredovalih stadijih (stadij FIGO III, IV). Po najnovejših raziskavah je petletno preživetje vseh stadijev 47,4-odstotno. Zaradi odsotnosti skupka simptomov in znakov, ki bi bili specifični za zgodnji pojav raka jajčnika, je bolezen slabo prepoznana v zgodnjih stadijih. Zgodnje odkrivanje bolezni zaradi poznega pojava simptomov in pomanjkanja učinkovite metode še vedno ostaja izziv.

Uvod

Rak jajčnikov je bolezen z najslabšo prognozo in najvišjo umrljivostjo med vsemi ginekološkimi raki, v 50 do 70-odstotkih se tudi ponovi. Bolezen v več kot 70-odstotkih ugotovimo v napredovalih stadijih (stadij FIGO III, IV). Po najnovejših raziskavah je petletno preživetje vseh stadijev 47,4-odstotno. Zaradi odsotnosti skupka simptomov in znakov, ki bi bili specifični za zgodnji pojav raka jajčnika, je bolezen slabo prepoznana v zgodnjih stadijih. Zgodnje odkrivanje bolezni zaradi poznega pojava simptomov in pomanjkanja učinkovite metode še vedno ostaja izziv. Z ozaveščanjem javnosti in stroke o dejavnih tveganja in simptomih bolezni lahko pripomoremo k večji prepoznavnosti bolezni in pravočasnem zdravljenju.

Incidenca in prognoza bolezni

V časovnem obdobju 2014–2018 je v Sloveniji povprečno letno zbolelo 150 žensk (14,4/100.000), umrlo pa jih je 145 (13,9/100.000). Med vsemi ženskimi raki zavzemajo invazivni raki jajčnikov po pogostosti z 2,1-odstotki deseto mesto, skupaj z rakom jajcevodov, pa osmo mesto z 2,5-odstotki vseh.

Prognoza bolezni je odvisna od stopnje razširjenosti bolezni v času postavitve diagnoze. Pri bolnicah s stadijem FIGO I je petletno preživetje 90-odstotno, pri regionalno napredovali obliki 80-odstotno in 25-odstotno pri bolezni z zasevki. V zadnji letih je incidenca bolezni s trendom upadanja, predvsem zaradi povečane uporabe oralne hormonske kontracepcije. Kljub ozaveščanju pa se trend ozdravitve in preživetja pri nas in po svetu bistveno ne spreminja.

Petletno preživetje bolnic v Sloveniji zbolelih v letih 2015–2019 je bilo 43,3-odstotno. Visoka umrljivost je posledica velikega deleža napredovale bolezni. Starost je pomemben napovedni dejavnik, saj je petletno preživetje pri starih 75 let in več let 15-odstotno, pri mlajših več kot 50-odstotno. Rezultati sedanje strategije zdravljenja z visoko stopnjo kirurške redukcije ostankov kažejo na daljše obdobje do ponovitve bolezni ob boljši kakovosti življenja.

Geografskih razlik v pojavljanju raka jajčnika v Sloveniji po dosedanjih analizah ni ugotovljenih.

Epitelijski raki jajčnikov, jajcevodov in primarni peritonealni serozni rak

Za rakom jajčnikov, jajcevoda in primarni peritonealni serozni rak (PPSC) lahko zbolijo ženske v vseh starostnih obdobjih, večinoma pa gre za bolezen starejših, saj polovico bolnic odkrijemo v starosti 50–75 let. Zvišuje se delež bolnic, ki so ob diagnozi starejše od 75 let.

Rake jajčnikov glede na njihov izvor delimo v devet skupin. Epitelijski tumorji predstavljajo 75-odstotkov vseh tumorjev in kar 90 do 95-odstotkov malignih tumorjev jajčnika. So heterogena skupina bolezni, ki jih glede na histološki tip delimo v pet skupin: serozni karcinom visoke stopnje malignosti (70-odstotkov), serozni karcinom nizke stopnje malignosti (do 5-odstotkov), mucinozni karcinom (3-odstotke), endometrioidni karcinom (10-odstotkov) in svetlocelični karcinom (10-odstotkov). Gre za klinično, morfološko in genetsko različne skupine bolezni. Smernice za histopatološko obravnavo tumorjev jajčnikov so v prvi vrsti namenjene epitelijskim tumorjem in veljajo tudi za epitelijske tumorje jajcevodov in primarne peritonealne rake.

Simptomi in klinični znaki

Rak jajčnikov je bolezen brez značilnih simptomov in kliničnih znakov, s katerimi bi lahko potrdili diagnozo. Bolezen ima lahko dolg interval brez simptomov, ki je ocenjen na dve leti. Klinična slika je lahko akutna, subakutna ali odkrita povsem slučajno med pregledom, s slikovnimi preiskavami ali med operacijo zaradi druge indikacije. Pravilno vrednotenje na novo ugotovljenih tumorjev v področju jajčnikov, jajcevodov in PPSC je zelo pomembno za načrtovanje zdravljenja v ustanovah z visokim številom obravnavanih primerov.

Tabela 1: Klinični simptomi in znaki pri raku jajčnika

ZGODNJI NESPECIFIČNI SIMPTOMI	SIMPTOMI NAPREDOVALE BOLEZNI	REDKEJŠI SIMPTOMI
Napihnjenost	Obstipacija, nepravilno blato	Anoreksija
Spremembe v uriniranju (urgenca, frekvenca)	Povečanje obsega trebuha (ascites)	Dizurija, okužbe sečil
Izguba apetita	Dispenja (ascites, plevralni izliv)	Hidronefroza
Zgodnji občutek sitosti	Trombembolizmi (paraneoplastični sindrom)	Krvavitev iz nožnice
Prebavne motnje		Tipna trebušna masa
Bolečina v trebuhu ali v mali medenici		Tipne povečane bezgavke
		Znak sestre Jožefine (zasevek v popku)
		Ingvinalni limfedem

- **Akutna klinična slika**

Ascites povzroča napihnjenost in povečevanje obsega trebuha. Plevralni izliv je vzrok za težko dihanje. Slabost in bruhanje sta značilna pri zapori črevesja. Na splošno velja, da je pojavnost raka pri bolnikih z nepojasnjeno vensko trombembolijo (VTE) več kot 3-krat večja kot pri tistih, pri katerih je VTE posledica znanega vzroka, pri tem pa je vsaj 40-odstotkov rakov ob odkritju metastatskih. Posebej pri mlajših ženskah je tveganje za odkritje raka jajčnikov večje še dve leti po VTE, diagnoza pa je običajno postavljena znotraj štirih mesecev po VTE.

- **Subakutna klinična slika**

Bolezen se pojavlja z novo nastalimi prebavnimi motnjami, bolečino v trebuhu ali mali medenici, napihnjenostjo in napenjanjem, spremembami v uriniranju, z gastrointestinalni simptomi, težavami s slabostjo, izgubo apetita ter hujšanjem.

Simptomi s strani gastrointestinalnega trakta so lahko prisotni že v zgodnji fazi bolezni, pri bolnicah z napredovalo boleznijo pa so ti klinični znaki in simptomi običajno posledica prisotnosti ascitesa, zasevkov v omentumu ali črevesju. Redkeje se pojavlja krvavitev iz nožnice. Takrat je potrebna izključitev patologija bolezni maternice.

- **Naključno odkrita bolezen brez simptomov**

Tumorji jajčnikov so lahko naključna najdba na rednem ginekološkem pregledu, na izvidih slikovnih preiskav ali pri operativnih posegih indiciranih zaradi drugih bolezni.

Dejavniki tveganja

- Genske okvare

Rak jajčnikov se pojavlja v sklopu različnih dednih sindromov. Družinska obremenjenost z rakom jajčnika in dojke povečuje tveganje za nastanek raka jajčnika. Po podatkih iz literature je pri epiteljskem raku jajčnikov verjetnost prisotnosti patogenih različic v *BRCA 1* in *BRCA 2* genih več kot 10-odstotna. Povečana ogroženost za razvoj raka jajčnika je tudi pri nosilkah patogenih različic v genih *RAD51C*, *RAD51D* in *BRIP1*. Zadnje raziskave kažejo tudi povezavo s prisotnostjo patogenih različic v genih *ATM* in *PALB2*. Pri nosilkah okvarjenega gena *BRCA 1* je verjetnost, da zbolijo za rakom jajčnika okoli 44-odstotna. Pri nosilkah okvarjenega gena *BRCA 2* je verjetnost 17-odstotna. Bolnice zbole vajo pred petdesetim letom starosti.

Drugi najpogostejši dedni sindrom je Lynch sindrom, ki je posledica okvare v enem od *MLH1*, *MLH2*, *MSH6*, *PMS2* ali *EPCAM* genu. Predstavlja povečano tveganje za razvoj raka debelega črevesja že pred petdesetim letom starosti. Ženske, ki so nosilke mutacij, se soočajo z večjo ogroženostjo za rak jajčnikov in telesa maternice pri nižji starosti kot ostala populacija žensk. Verjetnost, da bo ženska zbolela je med 10 in 17-odstotkov, najpogosteje za histološkim tipom epiteljskega raka jajčnika, endometrioidnega ali svetloceličnega tipa.

Vsem bolnicam z epiteljskim nemucinoznim rakom jajčnika priporočamo genetsko testiranje, ker je pomembno za načrtovanje zdravljenja. Za ženske z anamnezo družinskega raka dojk ali jajčnikov sta indicirani obravnava v Ambulanti za genetsko testiranje na Onkološkem inštitutu v Ljubljani in genetsko svetovanje. Za gensko testiranje se vsak posameznik odloča samostojno in svobodno.

- Reproductivni dejavniki

Ničrodnost in neplodnost sta dobro poznana nevarnostna dejavnika. Število ovulacij v življenju ženske je sorazmerno s tveganjem nastanka bolezni (zgodnja menarha, pozna menopavza). To je lahko posledica vnetnega odziva končnega dela jajcevodov, kar spodbuja maligno transformacijo celic. Nasprotno je z zmanjšanim številom ovulacij (znižan nivo hipofiznih gonadotropinov), povečan zaščitni učinek, na primer zaradi nosečnosti, uporabe kontracepcije ali po histerektomiji in odstranitvi priveskov. Razumevanje teh dejavnikov vodi v lažje razumevanje nespecifičnih simptomov pri sumu na rak jajčnika pri ženskah, ki imajo zgoraj omenjene dejavnike.

Endometrioza je zaradi molekularnih genetskih okvar povezana s svetloceličnim, endometrioidnim in seroznim karcinom nizke stopnje. Somatske mutacije v *ARID1A*, *PIK3CA*, *PTEN* lahko vodijo v maligno obliko. 2-odstotka žensk z endometriozo bo verjetno razvilo rak jajčnika, v nasprotju z 1,3-odstotkom žensk v splošni ženski populaciji.

- Rasa

Dokazano je, da imajo posamezne etnične skupine povečavo genetsko tveganje, zlasti Judje, ženske iz francoske kolonije v Kanadi, Nizozemke in tiste islandskega izvora.

- Prehrana

Podatkov o primerni dieti ni. Priporoča se vzdrževanje normalne telesne teže in hrane z veliko sadja in zelenjave. Za povečano tveganje je odgovorna izpostavljenost nekaterim dražilom, na primer smukec in azbest.

Zgodnje odkrivanje bolezni

Bolezen jajčnika običajno prepoznamo po simptomih na podlagi anamneze in kliničnega pregleda. Kljub raziskovanju in številnim študijam v zadnjih tridesetih letih ni ustrezne diagnostične metode za odkrivanje bolezni v zgodnjih stadijih. To pa ne pomeni, da v teh stadijih bolezenskih znakov ni. Po poročanju Goff s sodelavci v nacionalni raziskavi leta 2000, je 95-odstotkov žensk poročalo o simptomih pred postavitvijo diagnoze. To je vzpodbudilo Chana s sodelavci k drugi analizi, v katero je bilo vključenih več kot 400 bolnic z rakom jajčnika v zgodnjem stadiju bolezni, visoko maligni tip. Poskušali so ugotoviti povezano med simptomi, klinično patološkimi značilnostmi in prognozo bolezni v zgodnji fazi. Ugotovili so, da je od 419 žensk v zgodnjem stadiju bolezni, 301 (72%) navajalo bolečine v trebuhu ali medenici, napihnjenost in povečan obseg trebuha. Simptomi gastrointestinalnega trakta niso bili tako izraziti kot v ostalih študijah. 118 (28%) primerov bolnic je bilo klinično brez težav, s potrjeno tumorsko maso v trebuhu. Bolnice z velikimi tumorskimi masami so imele več simptomov. Glede na starost, stadij in histološki tip ni bilo značilnih razlik v pojavnosti simptomov.

Chan s sodelavci v raziskavi ni mogel oceniti pogostosti ali trajanja simptomov, kar je pomemben dejavnik pri razlikovanju simptomov, ki so bolj značilni za rak jajčnika. Zaradi neznačilne klinične slike je tudi med zdravstvenimi delavci postavitve diagnoze včasih težka in spregledana.

Začetna obravnava

Začetna obravnava bolnic s sumom na rak jajčnika, jajcevoda ali PPSC je enaka kot pri vseh boleznih. V osnovne preiskave spada osebna, družinska in sedanja anamneza (klinična anamneza, podatek o napihnjenosti, bolečini, apetitu, občutek hitre sitosti, simptomi urogenitalnega trakta).

Splošni pregled naj vključuje splošni somatski status, abdominalni in ginekološki pregled s transvaginalnim ultrazvokom (IOTA enostavna pravila). Laboratorijski izvidi naj vsebujejo osnovni hemogram, diferencialno krvno sliko, biokemične preiskave in ledvične retente. Nadaljnje preiskave so ekspertni transvaginalni ultrazvok (ADNEX model), računalniška tomografija (CT) trebuha in prsnega koša s kontrastom ter pregled prebavil ob klinični indikaciji z gastroskopijo ali kolonoskopijo.

Tumorski markerji

Tumorski markerji so dopolnila preiskava pri obravnavi bolnic z rakom jajčnika. Zaradi nižje specifičnosti tumorskih markerjev v začetnih stadijih bolezni je transvaginalni ultrazvok prva preiskava izbora v diagnostiki patologije v mali medenici.

Ca125 je najpomembnejši tumorski označevalec pri predoperativni diagnostiki tumorjev jajčnikov. Bolnice z epitelijskim rakom jajčnika imajo v 83-odstotkih Ca125 več kot 35 U/L. V stadiju I je zvišan v 50-odstotkih, v stadiju II v 80–90-odstotkih in v stadiju III in IV v več kot 90-odstotkih. Specifičnost znižujejo ugotovitve, da je lahko povišan pri drugih ginekoloških in neginekoloških stanjih (menstruacija, pelvična vnetna bolezen, endometrijoza, miomi maternice, ciroza jeter, bolezen pljuč, debelost, perikarditis, divertikulitis, itd.). Ca125 je pomemben še za postoperativno napovedovanje prognoze, uporablja se za spremljanje odziva na zdravljenje z neoadjuvantno kemoterapijo pri primarno inoperabilnem raku jajčnikov in sledenje bolnic po končanem zdravljenju.

Pri mlajših bolnicah (≤ 40 let) zaradi večje možnosti stromalnih in germinalnih tumorjev jajčnika določamo tumorske markerje alfa-fetoprotein, beta humani horionski gonadotropin (betaHCG), laktat dehidrogenazo (LDH) in inhibin. Diferencialno diagnostično, glede na klinično sliko določamo tumorske označevalce karcinoembrionalni antigen (CEA), Ca19-9 in Ca15-3, kot pomoč pri ločevanju primarnih tumorjev jajčnikov od gastrointestinalnih tumorjev, tumorjev pankreasa ter zasevkov v jajčnikih.

Izražanje tumorskega označevalca HE4 (human epididymal secretory protein 4) je zvišano v več kot polovici primerov bolnic s stadijem I, ko je Ca125 normalen. Vrednosti so neodvisne od menstruacijskega ciklusa in jemanja hormonskih preparatov. Zvišan je pri endometrioidnem in seroznem tipu raka jajčnika, redkeje pri svetloceličnem tipu. Ni pa zvišan pri mucinoznem tipu. HE4 ni specifičen samo za rak jajčnika, saj je lahko zvišan pri raku pljuč, odpovedi ledvic, raku maternice in raku materničnega vratu.

Kljub številnim raziskavam tumorskega označevalca HE4, indeksa RMI in algoritma ROMA, ni bilo dokazane bistveno boljše občutljivosti in specifičnosti pri ločevanju benignih od malignih tumorjev v primerjavi s samostojno uporabo Ca125.

Zaključek

Rak jajčnikov ima med vsemi ginekološkimi raki najslabšo prognozo. Bolezen je slabo prepoznana v zgodnjih stadijih zaradi splošno neznačilnih kliničnih simptomov in znakov. Prepoznavanje bolnic z zgodnjim stadijem bolezni lahko vpliva na boljše splošno preživetje. Potrebno je

ozaveščanje javnosti in zdravstvenih delavcev o dejavnih tveganja, znakih in simptomih ter uporaba priporočil za obravnavo bolnic z rakom jajčnikov, jajcevodov in s PPSC.

Literatura

1. Rak v Sloveniji 2019. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije, 2022.
2. Zadnik V, Žagar T, Tomšič S et. al.: Preživetje bolnikov z rakom, zbolelih v letih 1997–2016 v Sloveniji. Onkološki inštitut Ljubljana, 2020.
3. Kovačević N, Šegedin B, Merlo S. Priporočila za obravnavo bolnic z rakom jajčnika, jajcevodov in s primarnim peritonealnim seroznim rakom v Sloveniji. Onkološki inštitut Ljubljana, 2022.
4. Köbel M, Kang EY. The Evolution of Ovarian Carcinoma Subclassification. *Cancers (Basel)*. 2022; 14(2):416.
5. Höhn, AK, Brambs CE, Hiller, GGR, et al. 2020 WHO Classification of Female Genital Tumors. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*.2021; 81(10):1145–53.
6. Sundar S, Neal RD, Kehoe S. Diagnosis of ovarian cancer. *BMJ*. 2015(9)1;351:h4443.
7. Stewart C, Ralyea C, Lockwood S. Ovarian Cancer: An Integrated Review. *Semin Oncol Nurs*. 2019; 35(2):151–56.
8. Goff BA, Mandel LS, Drescher CW, et al. Development of an ovarian cancer symptom index: possibilities for earlier detection. *Cancer* 2007; 109: 221.
9. Shanbhogue AK, Shanbhogue DK, Prasad SR, et al. Clinical syndromes associated with ovarian neoplasms: a comprehensive review. *Radiographics*. 2010; 30: 903.
10. Goff, Barbara A. MD. Ovarian Cancer Is Not So Silent. *Ob and Gyn.*:2022 (139): 155–6.
11. Chan JK, Tian M, Chunqiao PD, Kesterson JP. et al. Symptoms of Women With High-Risk Early-Stage Ovarian Cancer. *Ob and Gyn*. 2022(139);2:157–62.
12. Dilley J, Burnell M, Gentry-Maharaj A, Ryan A, et al. Ovarian cancer symptoms, routes to diagnosis and survival - Population cohort study in the 'no screen' arm of the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS). *Gynecol Oncol*. 2020;158(2):316–22.
13. Farghaly SA. Current Management of Patients with Early-Stage Ovarian Cancer. In: Farghaly, S.A. (eds) *Advances in Diagnosis and Management of Ovarian Cancer*. Springer, Cham, 2022.
14. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical practice guidelines in oncology: Genetic/familial high risk assessment: Breast, Ovarian and Pancreatic version 1.2022.
15. Cancer Australia. Assessment of symptoms that may be Ovarian cancer a guide for general practitioners. OCG/2019.
16. Funston G, Hardy V, Abel G, Crosbie EJ et. al. Identifying Ovarian Cancer in Symptomatic Women: A Systematic Review of Clinical Tools. *Cancers*. 2020; 12(12):3686.
17. Kupnik D, Takač I. Diagnostični in prognostični pomen venske trombembolije pri raku jajčnikov. *Zdravniški vestnik*. 2007; 76(3):179–83.

18. De Leo A, Santini D, Ceccarelli C, Santandrea G, et al. What Is New on Ovarian Carcinoma: Integrated Morphologic and Molecular Analysis Following the New 2020 World Health Organization Classification of Female Genital Tumors. *Diagnostics (Basel)*. 2021; 11(4): 697.
19. La Vecchia C. Ovarian cancer: epidemiology and risk factors. *Eur J Cancer Prev*. 2017; 26(1):55–62.
20. Querleu D, Planchamp F, Chiva L, Fotopoulou C, et al. European Society of Gynaecological Oncology (ESGO) Guidelines for Ovarian Cancer Surgery. *Int J Gynecol Cancer*. 2017; (7):1534–42.
21. Colombo N, Sessa C, Du Bois A, et al. ESMO-ESGO Ovarian cancer Consensus conference Working Group. ESMO-ESGO consensus conference recommendation on ovarian cancer: pathology and biomolecular biology, early and advanced stages, borderline tumors and recurrent disease. *Ann Oncol*. 2019;30:672–705.
22. Novak S, Hotujec S, Strojnik S, et al. Analiza trenda napotitev na onkološko genetsko obravnavo pri bolnicah z rakom jajčnikov, ki potrebujejo genetski izvid za načrtovanje zdravljenja in predstavitev novih kliničnih poti obravnave. *Onkologija*. 2021; 6–14.
23. Manchanda R, Gaba F. Population Based Testing for Primary Prevention: A Systematic Review. *Cancers*. 2018; 10(11):424.
24. Zhang M, Cheng S, Jin Y, Zhao Y, Wang Y. Roles of CA125 in diagnosis, prediction, and oncogenesis of ovarian cancer. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*. 2021; 1875(2):188503.
25. Novaković S. Molekularnobiološke značilnosti ginekoloških rakov in raka dojk. V: Takač I, Arko D. *Ginekološka onkologija*. 1. izd. Maribor: Univerzitetna založba Univerze v Mariboru, 2020; 49–56.
26. Jia LT, Zhang YC, Li J, Tian Y, Li JF. The role of human epididymis protein 4 in the diagnosis of epithelial ovarian cancer. *Clin Transl Oncol*. 2016 ;18(3): 233–9.
27. Nash Z, Menon U. Ovarian cancer screening: Current status and future directions. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2020; 65:32–45.
28. Piovano E, Attamante L, Macchi C, Cavallero C, Romagnolo C, Maggino T, Landoni F, Gadducci A, Sartori E, Gion M, Zola P. The role of HE4 in ovarian cancer follow-up: a review. *Int J Gynecol Cancer*. 2014;(8): 1359–65.
29. Qing X, Liu L, Mao X. A Clinical Diagnostic Value Analysis of Serum CA125, CA19-9, and HE4 in Women with Early Ovarian Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis. *Comput Math Methods Med*. 2022; 9339325.
30. Olsen M, Lof P, Stiekema A, van den Broek D, et al. The diagnostic accuracy of human epididymis protein 4 (HE4) for discriminating between benign and malignant pelvic masses: a systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2021; 100(10):1788–99.