

Rak jajčnikov – diagnostika in zdravljenje

Ovarian cancer - detection methods and treatment

Iztok Takač

Izvleček

Rak jajčnikov (RJ) v zgodnjih stadijih navadno ne povzroča simptomov ali znakov, na osnovi katerih bi lahko posumili na njegovo prisotnost. Pri obravnavi bolnic je potrebna natančna anamneza, klinični pregled celega telesa ter ginekološki in rektalni pregled. Pred operativnim posegom rentgensko slikamo pljuča in naredimo CT preiskavo trebuha in medenice. Potrebno je tudi določiti tumorske markerje CA 125 in karcinoembrionalni antigen (CEA). Najpomembnejši del zgodnjega zdravljenja je natančna staging laparotomija z odstranitvijo vseh vidnih delov tumorja, skupaj s popolno histerektomijo in z obojestransko adnektomijo. Odstraniti je potrebno tudi omentum in pelvične ter paraaortne bezgavke. Pri dobro diferenciranih tumorjih v stadijih IA in IB dopolnilno zdravljenje s citostatiki ni potrebno. Pri vseh ostalih bolnicah je indicirano dopolnilno zdravljenje. Prva izbira sistemskega zdravljenja je kombinacija paklitaksela ali docetaksela s karboplatino. Navadno apliciramo tri do šest krogov kemoterapije. Najpomembnejši napovedni dejavnik poteka bolezni je prostornina preostale bolezni. V nekaterih primerih je potrebna sekundarna citoredukcija, pri kateri odstranimo rakasto tkivo kadarkoli po končanem sistemskega zdravljenju. Ponovitve RJ pri bolnicah, ki so občutljive na platino, zdravimo s kombinacijo platine in paklitaksela. Bolnice s ponovitvijo RJ, ki so odporne na platino, lahko vključimo v klinične raziskave ali jih zdravimo z zdravili, ki ne vsebujejo platine: liposomski doksorubicin, topotekan, etopozid in gemcitabin.

Ključne besede: rak jajčnikov, diagnostika, zdravljenje

Prof. dr. Izток Takač, dr. med., svetnik

*Oddelek za ginekološko onkologijo in onkologijo dojk,
Služba za ginekologijo in perinatologijo,
Splošna bolnišnica Maribor*

Abstract

Ovarian cancer (OC) in its early stages does not usually produce symptoms or signs that would alert the clinician to this diagnosis. A detailed medical history must be taken and a complete physical examination, including pelvic and rectal examination must be performed. Prior to surgery a chest radiograph should be taken and CT scan of the abdomen and pelvis should be performed. Tumour markers including CA 125, and carcinoembryonic antigen (CEA) should be considered. A thorough staging laparotomy with removal of all obvious sites of tumour in addition to total hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy is the most important part of early management. Further, the omentum, pelvic and para-aortic lymph nodes should also be removed. In patients with stage IA and IB adjuvant chemotherapy would not provide further benefits. All other patients should receive adjuvant chemotherapy. For systemic chemotherapy, a combination of a paclitaxel or docetaxel with carboplatin is the first choice. The number of cycles is usually between 3-6. The most critical prognostic indicators in patients is the volume of residual disease. In some patients secondary cytoreduction, which is defined as an attempt at cytoreductive surgery at some stage following completion of first-line chemotherapy, is necessary. Patients with relapsed OC, who are platinum refractory, could be enrolled in available clinical trials or treated with liposomal doxorubicin, topotecan, etoposide and gemcitabine.

Key words: ovarian cancer, detection, treatment

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 in 17/100000 in je najvišja v industrializiranih deželah, z izjemo Japonske. Incidenca narašča s starostjo. V ZDA je doživljenjsko tveganje za nastanek RJ 1 na 70.

Dejavniki tveganja za nastanek RJ so v osnovi reproduktivni in genetski. Pri nerodkah je tveganje za nastanek RJ dvakrat večje. Povečano tveganje imajo tudi ženske z manj porodi. Zgodnja prva nosečnost, zgodnja menopavza in uporaba oralnih kontraceptivov zmanjšujejo tveganje nastanka RJ (1).

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. Prirojeni dejavniki so prisotni 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 širokega črevesa, dojke, endometrija in prostate (2, 3).

Presejanje

Za RJ trenutno ni na voljo nobenega stroškovno upravičenega programa presejanja. Raziskave, ki so uporabljale CA 125, ultrazvok medenice in klinični pregled, pri ženskah z normalnim tveganjem niso pokazale zadostne občutljivosti in specifičnosti. Bolnice z močno družinsko obremenjenostjo z RJ, še posebej pa tiste z zgoraj navedenimi sindromi, napotimo v genetsko posvetovalnico, kjer ugotovijo njihovo tveganje za nastanek RJ.

Diagnostika

Uspešnost zdravljenja RJ je odvisno od zgodnje diagnoze. Žal ostaja zmožnost ugotovitve zgodnje diagnoze nerešen problem. 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 potrebno določiti tumorske markerje, kot sta humani horionski gonadotropin (hCG) in alfa-fetoprotein (AFP).

Zgodnji RJ navadno ne povzroča simptomov ali znakov, na osnovi katerih bi lahko posumili na njegovo prisotnost (4, 5). Približno dve tretjini vseh RJ ugotovimo v stadijih III in IV. Navadno so vzrok obiska pri zdravniku simptomi, ki obsegajo nejasno bolečino v trebuhu, slabo počutje, nepravilnosti menstruacije, dispepsijo in druge blage prebavne motnje, ki lahko trajajo le nekaj tednov, zato je potrebno biti pozoren na te simptome pri vseh ženskah po 40. letu starosti. Z napredovanjem bolezni se povečuje količina ascitesa, napetost trebušne stene in slabo počutje, kar

je lahko tudi povezano z respiratornimi simptomi zaradi povečanega intraabdominalnega tlaka ali zaradi transudacije tekočine v plevralno votlino. Redek simptom ali znak bolezni je nepravilna krvavitev iz nožnice.

Pri bolnicah je potrebna natančna anamneza, s pomočjo katere ugotavljamo prisotnost dejavnikov tveganja in pridobimo podatke o prebolelih rakastih obolenjih ter pojavnosti raka v družini. Dalje je potreben klinični pregled celega telesa, ki vključuje pregled dojk ter ginekološki in rektalni pregled. Hkrati lahko odvzamemo bris materničnega vratu.

Pred operativnim posegom rentgensko slikamo pljuča, da izključimo prisotnost pljučnih ali plevralnih zasevkov. S CT preiskavo trebuha in medenice ugotovimo razširjenost procesa ali morebitno prisotnost drugega primarnega malignoma. Vendar radiografske preiskave nikakor ne morejo nadomestiti kirurškega stajinga, kar velja tudi za primer odsotnosti širjenja RJ izven medenice ali trebuha. Kadar simptomi nakazujejo prisotnost raka prebavil, je potrebno narediti irigografijo ali kolonoskopijo. Potrebno je tudi določiti tumorske markerje CA 125 in karcinoembrionalni antigen (CEA) (6). Visoke vrednosti CA 125 napovedujejo prisotnost RJ. Tudi primarni rak želodca ali širokega črevesa z zasevki v jajčnike lahko posnema RJ. Potrebno je opraviti tudi pregled dojk in mamografijo, saj gre za bolnice iz starostne skupine, v kateri je rak dojk pogost.

Staging laparotomija

Prognoza RJ je odvisna od:

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

Med njimi sta najpomembnejša stadij in prostornina preostale bolezni, zato je natančna staging laparotomija najpomembnejši del zgodnjega zdravljenja.

Po vstopu v trebušno votlino skozi sredinski (mediani) rez je potrebno poslati prsto trebušno tekočino ali izpirke trebušne votline na citološko preiskavo. Sledi natančen pregled organov trebušne votline in površin peritoneja. Poleg sumljivih mest je potrebno opraviti naključne biopsije s peritoneja mehurja, z zadnje stene Douglasovega prostora, iz obeh parakoličnih žlebov, s površine pod prepono in z obeh

stranskih površin medenice. Če je primarni tumor omejen na jajčnike, je potrebno ugotoviti, ali je prišlo do ruptуре kapsule. Kadarkoli je možno, je potrebno odstraniti vse vidne dele tumorja, skupaj s popolno histerektomijo in obojestransko adneksotomijo. Odstraniti je potrebno tudi omentum in pelvične ter paraaortne bezgavke in jih poslati na histološko preiskavo. Ta postopek omogoča natančno diagnozo zgodnje bolezni, v primeru napredovale bolezni pa optimalno odstranitev tumorskega tkiva.

Pri mlajših ženskah, ki še nameravajo roditi, je potreben pogovor in obveščen pristanek glede tveganja in ohranitvene operacije (7). Pogoji za ohranitveno (konservativno) operacijo so:

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

Obnavna bolnic v reproduktivnem obdobju s sumom na RJ

Najpomembnejši dejavnik odločanja o načinu kirurškega zdravljenja pri mladih ženskah v reproduktivnem obdobju je klinična presoja. V preteklosti je bila izbira omejena le na laparotomijo s pregledom in z odstranitvijo tumorja ali na redno opazovanje z ultrazvokom. Napredek laparoskopskega operiranja pa je omogočil dodatno možnost evaluacije in morebitnega zdravljenja.

V primerih močno izraženega suma na malignom je indicirana laparotomija. Če je na voljo izurjena laparoskopska ekipa, je pri mladih ženskah in v primerih, ko je sprememba najverjetneje benigna, tumorski markerji (hCG in AFP) pa so negativni, primernejša laparoskopija.

Prisotnost malignoma nakazujejo naslednji dejavniki:

- starost (pri mladih ženskah pogostejši tumorji zarodnih celic, pri starejših epitelijski RJ),
- obojestranskost (bilateralnost),
- klinično fiksiran tumor,
- ascites,
- ultrazvočno kompleksna slika,

- vozlički zasevkov, vidni s preiskavo CT in
- povišani tumorski markerji.

Zdravljenje zgodnjega RJ

Pri četrtini bolnic ugotovimo RJ v stadijih I ali II. Čeprav ultrazvočni in radiološki izvidi bolj korelirajo s stanjem, ugotovljenim pri laparotomiji, je tudi v teh primerih potreben natančen kirurški staging. Pri mladih bolnicah s stadijem IA, ki želijo ohraniti svojo reproduktivno sposobnost, se biopsija nasprotnega jajčnika ne priporoča, saj lahko neugodno vpliva na plodnost.

Napoved poteka bolezni pri primerno obravnavanih bolnicah z dobro diferenciranimi cistadenokarcinomi v stadijih IA in IB je zelo dobra, tako da dopolnilno zdravljenje s citostatiki ni potrebno. Pri slabše diferenciranih tumorjih in v stadiju IC je priporočljivo (čeprav kontroveržno) sistemsko zdravljenje s platino (8). Bolnice s stadijem II morajo prejeti dopolnilno zdravljenje s citostatiki. Število ciklov kemoterapije še vedno ni zanesljivo določeno in je najpogosteje med tri in šest (9, 10). Nivo EBM A.

Zdravljenje napredovalega RJ

Pri treh četrtinah bolnic ugotovimo RJ v stadijih III ali IV. Pri njih so najpogosteje prisotni simptomi napredovale bolezni v trebuhu, kar lahko vpliva na zmogljivost in sposobnost za operacijo. Najpomembnejši napovedni dejavnik poteka bolezni v teh primerih je prostornina preostale (rezidualne) bolezni. Pri vseh bolnicah, sposobnih za operacijo, je zato potrebno izvršiti laparotomijo in odstraniti čim več rakastega tkiva (11). Sistematska pelvična in paraaortna limfadenektomija, v primerjavi z odstranjevanjem samo povečanih bezgavk, ne izboljšata skupnega preživetja, pač pa le podaljšata obdobje do ponovitve bolezni (12). *Nivo EBM A.*

Pri nekaterih bolnicah z nepopolno (suboptimalno) primarno citoredukcijo lahko po treh krogih kemoterapije izvršimo intervalno citoredukcijo (13). Enako velja za bolnice, ki jih zaradi slabega stanja ne moremo operirati pred uvedbo sistemskega zdravljenja.

Bolnice morajo po citoredukciji prejeti kemoterapijo. Prva izbira sistemskega zdravljenja je kombinacija paklitaksela ali docetaksela s karboplatino. Docetaksel je primeren zaradi manjše nevrotoksičnosti. 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 odgovorom na zdravljenje, ki razumejo namen tovrstnega zdravljenja, kakor tudi njegove stranske učinke.

Vloga intraperitonealne kemoterapije ostaja kontroverzna, predvsem zaradi povečane toksičnosti in zapletov v zvezi z intraperitonealnimi katetri. Raziskava Skupine za ginekološko onkologijo (GOG) je primerjala učinkovitost intravenskega paklitaksela in cisplatine 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 pri njih ugotovili značilno podaljšan čas do ponovitve bolezni in izboljšano skupno preživetje (14). *Nivo EBM A.*

Kemoterapija pri RJ

Za zdravljenje RJ se priporočajo naslednje sheme sistemskega zdravljenja (15):

- paklitaksel 175 mg/m² v 3 urah / karboplatina AUC 6 v 1 uri,
- docetaksel 75 mg/m² v 1 uri / karboplatina AUC 5 v 1 uri.

V poštev pridejo tudi sheme:

- paklitaksel 135 mg/m² v 24 urah / cisplatina 75 mg/m² v 6 urah,
- paklitaksel 175 mg/m² v 3 urah / cisplatina 75 mg/m² v 6 urah.

Second-look laparotomija

Second-look laparotomija (ali laparoskopija) pride v poštev pri bolnicah brez kliničnih znakov bolezni, ki so prejele načrtovano število kemoterapij, z namenom ugotoviti odgovor na zdravljenje. Podatki, ki jih pri tem dobimo, so v skladu s kasnejšim potekom bolezni, vendar ne vplivajo na skupno preživetje (16). *Nivo EBM C.*

Sekundarna citoredukcija

Sekundarna citoredukcija je poskus odstranitve rakastega tkiva kadarkoli po končanem sistemskega zdravljenju. Retrospektivne raziskave so pokazale, da koristi le v primerih solitarnih recidivov, ko lahko odstranimo vso makroskopsko vidno

tkivo. Najboljši rezultati so vidni pri bolnicah, pri katerih se bolezen ponovi po ≥ 24 mesecih (17). *Nivo EBM C.*

Kemoterapija recidiva RJ

Pri večini bolnic, zdravljenih zaradi napredovalega RJ, se bolezen ponovi. Občutljive (senzitivne) na platino so tiste bolnice, pri katerih se bolezen ponovi po več kot šestih mesecih. Če se bolezen ponovi pred šestimi meseci, gre za odpornost (refraktornost) tumorja na platino. Daljše ko je obdobje do ponovitve bolezni, boljši je odgovor na ponovno zdravljenje s platino, kakor tudi z drugimi zdravili.

Pri bolnicah, občutljivih na platino, je raziskava ICON 4 pokazala daljši čas do ponovitve bolezni in boljše preživetje po zdravljenju s karboplatino in taksolom, kot samo s karboplatino (18). *Nivo EBM A.*

Pri bolnicah z nevrotoksičnostjo lahko paklitaksel nadomestimo z gemcitabinom ali liposomskim doksorubicinom (19). *Nivo EBM A.*

Bolnice, ki so odporne na platino, lahko vključimo v klinične raziskave ali jih zdravimo z zdravili, ki ne vsebujejo platine: liposomski doksorubicin, topotekan, etopozid in gemcitabin. Samostojno ali v kombinaciji dosežemo z njimi odgovor v 10-15 %. Pri bolnicah, ki so prejele več redov kemoterapije, moramo biti še posebej pozorni na funkcijo kostnega mozga.

Optimalno zdravljenje bolnice z refraktornim RJ zahteva natančno preučitev njenih telesnih, mentalnih in duševnih zmogljivosti. Pomembno je prepoznati stanja, ki neposredno ogrožajo preživetje ali kakovost življenja ter v teh primerih nemudoma ukrepati. Takšna stanja obsegajo sistemske okužbe, zaporo črevesja, ascites, plevralni izliv in nenavadne zasevke v organe, kot so možgani, jetra in kosti.

Zdravljenje asimptomatskih bolnic z recidivom bolezni, ugotovljenim z analizo tumorskih markerjev, je težavno. V poštev pride pogosto spremljanje ali pa hormonsko zdravljenje s preparati, kot je tamoksifen (20).

Pomembno je, da bolnica razume, da odgovori na kemoterapijo ne pomenijo vedno podaljšanja preživetja. Pogosto so glavni cilji zdravljenja izboljšanje kakovosti življenja in optimizacija telesnih funkcij. Vsako zdravljenje, ki lahko poslabša navedene funkcije, navadno ni upravičeno. Pomembno je, da v proces odločanja vključimo tudi bolničino družino in prijatelje. *Nivo EBM C.*

Literatura

1. DiSaia P, Creasman W. Epithelial Ovarian Cancer. Clinical Gynecologic Oncology. 6th Ed. Mosby 2002: 289-350.
2. Lynch HT, Watson P, Lynch JF, Conway TA, Fili M. Hereditary ovarian cancer. Heterogeneity in age at onset. Cancer 1993; 71: 573-81.
3. Struewing 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.
4. Bankhead CR, Kehoe ST, Austoker J. Symptoms associated with diagnosis of ovarian cancer. A systematic review. BJOG 2005; 112: 857-65.
5. Lataifeh I, Marsden DE, Robertson G, Gebiski V, Hacker NF. Presenting symptoms of epithelial ovarian cancer. Aust NZJ Obstet Gynecol 2005; 45: 211-4.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. Bell J, Brady M, Lage J, Look KY, Spirtos N, Walker J, Rose GS, Young RC. A Randomized Phase III Trial of Three versus Six Cycles of Carboplatin and Paclitaxel as Adjuvant Treatment in Early Stage Ovarian Epithelial Carcinoma: A Gynecologic Oncology Group Study. Proceedings of 34th Annual Meeting of the Society of Gynecologic Oncologists 2003; Abstract 1: 70.
11. Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, Trimble EL, Montz FJ. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta analysis. J Clin Oncol 2002; 20: 1248-59.
12. 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.
13. 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.
 14. Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L, Huang HQ, Bacrgen R, Lelc S, et al. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2006; 354: 34-43.
 15. Vasey PA, on behalf of the Scottish Gynaecological Cancer Trials Group, CRC Trials Unit Glasgow, UK. Survival and longer-term toxicity results results of the SCOTROC study: docetaxel-carboplatin (DC) vs. paclitaxel-carboplatin (PC) in epithelial ovarian cancer (EOC). ASCO Proceedings of the American Society of Clinical Oncology 2002: Abstract 804.
 16. Dowdy SC, Constaninou 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.
 17. Tay EH, Grant PT, GebSKI V, Hacker NF. Secondary cytoreductive surgery for recurrent epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 2002; 100; 1359-62.
 18. Parmar MK, Ledermann JA, Colombo N, duBois A, Delaloye JF, Kristensen GB, et al. Paclitaxel plu platinum-based chemotherapy versus conventional platinum-based chemotherapy in women with relapsed ovarian cancer: the ICON4/AGO-OVAR-2.2 trial. *Lancet* 2005; 361: 2099-2106.
 19. Pfisterer J, Ledermann JA. Management of platinum-sensitive recurrent ovarian cancer. *Semin Oncol* 2006; 33: 12-6.
 20. Hatch KD, Beecham JB, Blessing JA, Creasman WT. Responsiveness of patients with advanced ovarian carcinoma to tamoxifen. A Gynecologic Oncology Group study of second-line therapy in 105 patients. *Cancer* 1991; 68: 269-71.