

RAK JAJČNIKOV

Mag. Vida Stržinar, dr. med.

Uvod

Rak jajčnikov je med ginekološkimi raki najbolj maligna in zahrbtna bolezen. V Sloveniji je njegov delež med raki žensk 4%, kot vzrok smrti zaradi raka pa kar 25%. Incidenca v Sloveniji je 17/100 000 – nekaj več kot v Evropski uniji. Leta 1999 je v Sloveniji zbolelo 174 žensk.

Približno 90% rakov jajčnikov je epiteljskega izvora, ostalo so germinativni, stromalni in metastatski raki jajčnikov. Sarkomi so izjemno redki.

Vzroki za nastanek malignomov so splet genetskih vplivov in vplivov okolja. Zdrav imunski sistem je tisti, ki nas varuje pred raki.

Približno 7% rakov jajčnikov epiteljskega tipa je t. i. familiarnih in so pogosto povezani z genom BRCA 1 in BRCA 2. Polovica žensk, ki nosijo ta gen, zboli. Zunanji, nededni dejavnik je poškodba jajčnikov. Pogoste in dolgoletne ovulacije povzročajo mikrotraume. Vemo, da je najboljši zaščitni dejavnik hormonska kontracepcija, ki blokira ovulacijo. Enako vpliva večje število nosečnosti, dojenje.

Več kot 5 let jemanja oralnih kontraceptivov zniža rizik za nastanek raka jajčnikov za 40%; nasprotno pa stimulacija ovulacije z gonadotropini močno poveča rizik za nastanek tega raka.

80% žensk z rakom zboli po menopavzi. V ZDA so izračunali, da bi z odstranitvijo jajčnikov po 40 letu starosti pri ženskah, ki jim iz različnih razlogov naredijo histerektomijo, prihranili 1000 življenj vsako leto, če bi odstranili tudi jajčnike.

Simptomi bolezn in diagnostika

Simptomi so običajno zelo neznačilni: največkrat nelagodje v trebuhu, občutek napihnjenosti, občasne bolečine v trebuhu. Bolnice pridejo najpogosteje šele, ko se poveča obseg trebuha. Vzrok je običajno ascites, manj pogosto velik tumor. Zaradi asimptomatske zgodnje faze bolezn dobimo tri četrtine bolnic v napredovalni fazi – stadij III. in IV.

Za ovarijski karcinom nimamo uspešnega screeninga.

Pri ženskah s sumom na familiarni rak jajčnikov priporočamo ginekološki pregled vsakega pol leta z UZ preiskavo (Doppler), ko so stare več kot 30 let. Po 35. letu nekateri priporočajo ovariektomijo, če ženska ne načrtuje nosečnosti.

Vsem ženskam, zlasti po 40. letu starosti, priporočamo pri neznačilnih težavah v trebuhu obisk ginekologa, čeprav so bile pregledane pred tremi meseci ali več in je bilo vse v redu.

Pri ženskah po menopavzi, ki imajo sumljive težave, določimo poleg ginekološkega pregleda in UZ še tumorski označevalec Ca 125. Ta je pri raku jajčnikov povišan, vendar je lahko povečan tudi pri drugih dogajanjih, ki dražijo peritonej, kot npr. ovulacija, razna vnetja itd. Povečan je tudi pri boleznih jeter.

Žensko s simptomi za rak jajčnikov pregledamo ginekološko. Najpogosteje je trebuh napet in nad nivojem prsnega koša. Zaznamo meteorizem črevesja in ascites. Pogosto je v epigastriju v globini tipljiva prečna rezistenca, ki predstavlja infiltriran omentum. V mali medenici je tiplji tumor, pogosto v tesni zvezi z maternico. Žensko je obvezno potrebno pregledati tudi rektalno.

Sledi preiskava z vaginalnim in abdominalnim UZ, slikanje pljuč, CT trebuha po potrebi. Določimo tumorski označevalec Ca 125, ki je praviloma visoko nad referenčno vrednostjo 35.

Pri začetnem raku jajčnikov pri ginekološkem pregledu pogosto ne tipamo nobene spremembe, vaginalna UZ preiskava z Dopplerjem pa pokaže spremembe prekrvavitve. Jajčnik je običajno povečan, cistično spremenjen z značilnimi vključki v cistah ali debelimi pregradami. Žal Ca 125 ni zanesljiv marker v začetni fazi bolezni.

Zdravljenje

Bolnice z rakom jajčnikov zdravimo kirurško. Pri operaciji odstranimo jajčnike, maternico, slepič, pečico in zasevke v trebušni votlini in retroperitoneju. Niti z UZ in CT pregledom ne moremo vnaprej predvideti obsežnosti in zahtevnosti kirurškega posega. Zato morajo biti operirane v ustanovi, kjer je usposobljena kirurško-ginekološka ekipa. Resekcije črevesa, retroperitonealnih zasevkov in zaplete, ki pri tem nastanejo, obvlada le izkušen trebušni kirurg. Poleg dobrega kirurškega tima mora imeti ustanova tudi dobro kooperativno nego in tudi dober patohistološki oddelek z možnostjo diagnostike zmrzlega reza.

Ozdravitev je neposredno odvisna od uspešnosti citoredukcije tumorjev, načrtovanje nadaljnjega zdravljenja pa od opisa stanja v trebuhu ob eksploraciji in na koncu operacije. Obvezno moramo opisati, kako velik je ostanek tumorja v cm in kje je.

- Stadij bolezni določimo pri kirurški eksploraciji trebuha in ko imamo patohistološki izvid pri operaciji odvzetih vzorcev.
- Stadij I pomeni, da je bolezen omejena na jajčnike.
- Stadij II pomeni razširitev na okoliške organe v medenici.
- Stadij III pomeni, da je bolezen razsejana tudi po zgornjem delu trebuha (III a mikrozasevki, III b zasevki manjši od 2 cm, III c zasevki večji od 2 cm ali v retroperitoneju).
- Stadij IV pomeni, da so oddaljeni zasevki izven trebuha, ali pa je rak prodrl v sluznico črevesa ali mehurja.

Pet let in več preživi več kot 80% bolnic, če je bolezen omejena na jajčnike (stadij I).

Pri višjih stadijih je bolezen težje ozdravljiva. Samo kirurški poseg ne zadošča. Dodamo zdravljenje s citostatiki. Uspeh zdravljenja je odvisen od tega, kako uspešno smo odstranili tumorje in zasevke iz trebuha in nato, kako bo bolnica reagirala na kemoterapijo, ki sledi operaciji.

Zdravljenje s kemoterapijo

Po kirurški citoredukciji skušamo ostanek bolezni uničiti s citostatiki. Bolnicam s stadiji I a in I b, ko ni zajeta površina jajčnikov in ni malignih celic v izpirku trebušne votline in zanesljivo vemo, da je kirurg natančno opravil staging, ne damo citostatske terapije. Vse druge morajo dobiti citostatike za preprečitev relapsa bolezni.

Najuspešnejši citostatiki pri zdravljenju raka jajčnikov so preparati platine (cisplatin, carboplatin). Z njimi dosežemo remisijo pri več kot 80% zdravljenih. Dodatek drugih citostatikov le malo vpliva na petletno preživetje. Zadnja leta dodamo preparatom platine taksol, ki podaljša povprečno preživetje bolnic z razširjeno boleznijo za približno eno leto, na petletno preživetje pa bistveno ne vpliva.

Optimalno je, da bolnice dobivajo kemoterapijo pod kontrolo internista – onkologa zaradi toksičnosti teh zdravil.

Kemoterapijo dajemo v intervalu tri do štiri tedne. Bolnice morajo imeti dobro stanje zmogljivosti in dobro ledvično funkcijo, ker so preparati platine nefrotoksični. Osnovni pogoj je dobra funkcija kostnega mozga.

Uspešnost citostatskega zdravljenja spremljamo s kliničnim in ginekološkim pregledom, s Ca 125, ultrazvokom. Običajno damo 6 ciklusov kemoterapije. Če je Ca 125 po šestih krogih kemoterapije še povišan, a kaže tendenco padanja, nadaljujemo s terapijo do normalizacije vrednosti Ca 125.

Citostatsko zdravljenje je praviloma pooperativno.

Pri bolnicah, kjer ni mogoča primarna uspešna citoredukcija, pa začnemo zdravljenje s citostatikami (neoadjuvantna kemoterapija). Operiramo, ko dosežemo zadostno zmanjšanje tumorske mase (intervalna zmanjševalna ali debulking operacija). Po tej operaciji nadaljujemo s citostatiki.

Uspešnost zdravljenja

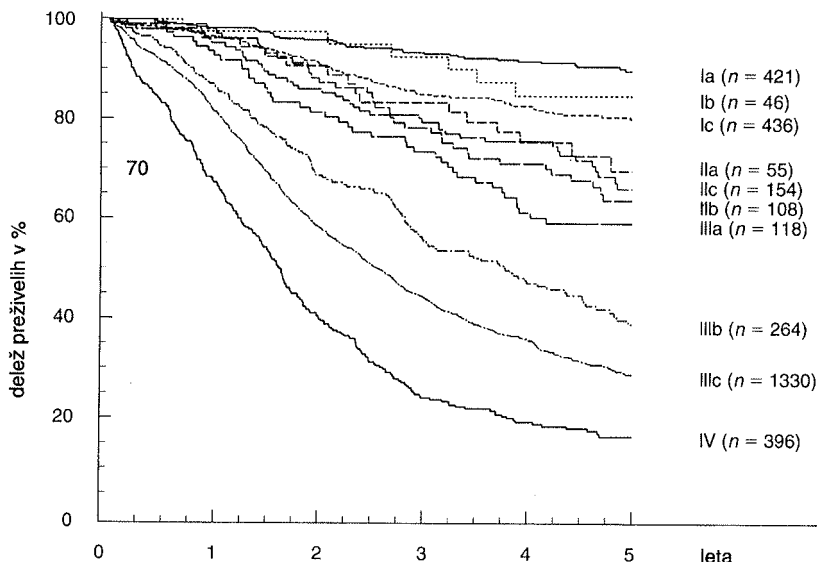
Uspešnost zdravljenja merimo kratkoročno z doseganjem kompletnih remisij in dolgoročno z dolžino preživetja – osnova je pet letno preživetje. Najpomembnejši prognostični dejavnik je stadij bolezni.

Slika 1 in tabela 1 kažeta petletno preživetje 3328 bolnic glede na stadij bolezni. Podatki so vzeti iz letnega poročila za leto 2000 Svetovnega združenja

ginekologov-onkologov o zdravljenju raka jajčnikov v 53 centrih. V to številko je vključenih tudi 268 bolnic, ki smo jih zdravili na Onkološkem inštitutu v Ljubljani.

Slika 1

Petletno preživetje bolnic z rakom jajčnikov glede na stadij bolezni, zdravljene v letih 1993 do 1995 (n=3328 bolnic).



Vir: *Journal of Epidemiology and Biostatistics; Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer* cvo. 6, No 1, 2001.

Tabela 1

Rak jajčnikov, 5-letno preživetje bolnic zdravljenih 1993 do 1995. Preživetje glede na stadij n=3328.

STADIJ	ŠTEVILO	5-letno preživetje
I	903	85%
II	315	66%
III a	118	58%
III b	264	40%
III c	1330	29%
IV	396	17%

Vir: *Journal of Epidemiology and Biostatistics; Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer* vol 6, No 1, 2001.

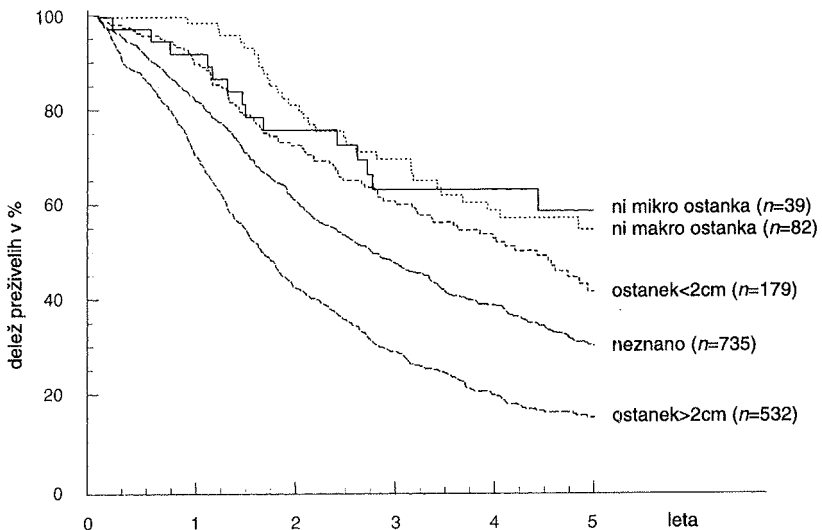
Drugi prognostično najpomembnejši dejavnik je uspešnost citoredukcije.

Kako je pomembna radikalnost kirurgije, kaže slika 2. Prikazuje operirane bolnice stadija III. c, vzete iz iste skupine 3328 bolnic, razdeljene glede na uspešnost kirurgije. Skupno je bilo teh bolnic 1528.

1. brez ostanka bolezni je preživel 60% bolnic
2. ostanek manjši od 2 cm – 42% preživetje
3. ostanek večji od 2 cm – 15% preživetje

Slika 2

Petletno preživetje bolnic z rakom jajčnikov stadija III c glede na ostanek bolezni po operaciji. Zdravljenje v letih 1993 do 1995 (n=1528 bolnic).



Vir: isti kot slika 1

Če je kombinacija kirurškega in citostatskega zdravljenja uspešna, dosežemo kompletno remisijo, kar pomeni, da je bolnica ob zaključku zdravljenja brez znakov bolezni. Tabela 2 prikazuje petletno preživetje 260 bolnic različnih stadijev, ki smo jih zdravili na Onkološkem inštitutu v Ljubljani od leta 1996 do 1998. Kompletna remisija (CR) in petletno preživetje sta odvisna predvsem od razširjenosti bolezni.

Tabela 2

Bolnice z rakom jajčnikov, zdravljene na Onkološkem inštitutu v Ljubljani v letih 1996 do 1998 (n = 260 bolnic).

Kompletna remisija (CR) in petletno preživetje bolnic glede na stadij bolezni

STADIJ	CR	5-letno preživetje
I	98%	86%
II	88%	73%
III	58%	22%
IV	23%	9%

Vir: Podatki avtorja, še ne objavljeni

V tabeli 2 vidimo, da smo kompletno remisijo dosegli pri 58% bolnicah v stadiju III, čeprav je le 36% njih imelo optimalno citoreduktivno kirurgijo (ostanek tumorja 1 cm ali manj). Pri optimalno operiranih bolnicah je CR okrog 90% in petletno preživetje 54%.

Po pomembnosti tretji prognostični dejavnik je histološka diferenciacija tumorja ali gradus G. Slabše in slabo diferencirani tumorji G2 in G3 imajo bistveno slabšo prognozo zaradi biološko večje malignosti.

Zelo pomembna je starost bolnic ob ugotovitvi bolezni. Starejše ženske imajo slabše možnosti preživetja.

Ponovitev bolezni

Problem pri zdravljenju ovarijskega karcinoma je **ponovitev bolezni** ali relaps ali recidiv.

Za višje stadije (III, IV) drži, da se bolezen ponovi skoraj pri dveh tretjinah navidezno povsem ozdravljenih bolnic (Tabela 2).

Vzrok so celice, ki so neobčutljive za kemoterapijo in slab imunski odziv bolnice.

Bolnic z recidivo ni več mogoče ozdraviti. S sekundarno kemoterapijo lahko dosežemo remisijo, ki običajno traja nekaj mesecev. Čim daljše je obdobje od zaključka zdravljenja do pojava recidive, večja je možnost, da s ponovno (sekundarno) kemoterapijo dosežemo remisijo. Če se bolezen pojavi le na enem mestu, kar je izredno redko, bolnico operiramo in dodamo kemoterapijo. Pri teh so remisije daljše.



raku se lahko izognete

1. Ne kadite
2. Omejite pitje alkoholnih pijač
3. Upoštevajte načela zdrave prehrane
4. Povečajte telesno dejavnost in pazite na telesno težo
5. Izogibajte se čezmernemu sončenju
6. Spoštujte predpise o varnosti pri delu

zgodnje odkritje poveča uspešnost zdravljenja

7. Bodite pozorni na vsako spremembo na svojem telesu
8. Pazite na neobičajne spremembe svojega počutja
9. Ženske, hodite redno na ginekološke preglede
10. Ženske, redno si pregledujte dojke

Slovesna izjava
Podpisani bomo po vsejih močeh
in močnostih storitve,
za uresničitev

10-letnega programa
baja proti raku

Zveze Slovenskih društev za boj proti raku

Ministrstvo za zdravstvo Republike Slovenije

Ministrstvo za šolstvo in šport Republike Slovenije

Republika Slovenija

Onkološki inštitut

Inštitut za varovanje zdravja

Zveza Republike Slovenije za šolstvo

Podpisano ob sprejemu programa
Zveze baja proti raku
v Ljubljani, 8. marca 2000

POŠTARSKA ZVEZA
8000 Ljubljana, Slovenija



P O P R A V E K

Pri navedbi literature k članku mag. Brigite Skela Savič, univ.dipl.org.
VLOGA IN POMEN INFORMIRANJA BOLNIKA Z RAKOM je prišlo do
napake, za kar se opravičujemo!

Pravilna literatura:

- Fallowfield, L., (2001):** Participation of patients in decision about treatment for cancer, *British Medical Journal*; 323 (11): 1144.
- Fallowfield, L., in ostali, (2002):** Efficacy of cancer research UK communication skills training model for oncologists: A randomised controlled trial, *The Lancet*, 359 (9307): 650-656.
- Fitzpatrick, R., (1991):** Surveys on patient satisfaction standards into quality of care measures, *Journal of Nursing Administration*, 18: 5-6.
- Grahn, G., (1996):** Patient information as necessary therapeutic intervention, *European Journal of Cancer*; 5(1): 7-8.
- Grbec, V., (1999):** Ob petdesetletnici splošne deklaracije človekovih pravic, Uvodnik, *Obzornik zdravstvene nege*, 33 (1-2): 1-2.
- Harper, Chelf, J., Dose, A., M., (2002):** Learning and Support Preferences of Adult Patients With Cancer at a Comprehensive Cancer Center; 29 (5): 863-867.
- Koopmeiners, L., in ostali, (1997):** How Healthcare Professionals Contribute to Hope in Patients With Cancer; 24 (9): 1507-1513.
- Kersnik, J., (1998):** Izboljšanje kakovosti oskrbe bolnikov, *Medicinski razgledi*; 37: 77-87.
- Levine, A., (1997):** Transforming Patient Feedback into Strategic Action Plans, *Quality Management in Health Care*, letnik 5, številka 3: 28-38.
- Linder-Pelz, S., (1982):** Toward a theory of patient satisfaction, *Social Science and Medicine*, 16: 577-82.
- Meredith, C., in ostali (1996):** Information needs of cancer patients in west Scotland: cross sectional survey of patients views, *British Medical Journal*; 313: 724-725.
- Pimental, F., L., in ostali, (1999):** Quantity and quality of information desired by Portuguese cancer patients, *Support Care Cancer*; 7: 407-412.
- Pleterski-Rigler, D., Trontelj, J., (2001):** Ko bolnik ne sodeluje ali ne more sodelovati, *Zdravstveni vestnik*; 70: 477-480.
-

- Treacy, J., T., Mayer, D., K., (2000):** Perspectives on cancer patient education, Seminars in Oncology Nursing; 16 (1): 47-56.
- Vouri, H., (1982):** Quality assurance of health services, WHO, Regional Office for Europe, Geneva.
- Yaniv, G., (2000):** Withholding information from cancer patients as a physician's decision under risk, Medical Decision Making, NLM - MEDLINE; 20 (2): 216-227.
- Walker, L., G., (1996):** Communication Skills: When, Not If, To Teach, European Journal of Cancer; 32A(9): 1457-1459.
- Webb, L., G., (1996):** Issues that influence information-giving in Europe, European Journal of Cancer; 5 (1): 1-2.
- Zastowny, T., (1995):** Patient satisfaction and Experience with Health Services and Quality of Care, Quality Management in Health Care, letnik 3, številka 3: 50-61.
- Zwitter, M., (1998):** Etično načelo spoštovanja avtonomije in njegove omejitve, Medicinski razgledi; 37: 101-115.



Kadar so izčrpane vse možnosti zdravljenja, smo dolžni bolnicam olajšati zadnji stadij bolezni. V prvi vrsti je treba preprečiti ali vsaj omiliti bolečino. V ta namen imamo centre za bolečinsko terapijo, ki to zdravljenje vodijo in izbranemu zdravniku svetujejo.

Sklep

1. Rak jajčnikov je najbolj maligna bolezen med ginekološkimi raki.
2. Nimamo uspešnega screeninga.
3. Večina bolnic pride na zdravljenje z visokim stadijem bolezni, zato je kirurgija izjemno zahtevna in sodijo te bolnice v centre z vrhunsko kirurgijo.
4. Optimalna citoredukcija je, če je ostanek raka v trebuhu manjši od 1 cm. Če je ostanek večji od 2 cm, je za bolnico boljše, da dobi neoadjuvantno kemoterapijo in ima odloženo kirurgijo (intervalni debulking).
5. Na Onkološkem inštitutu v Ljubljani še vedno pride na zdravljenje vsaj 50% bolnic z neadekvatno izvršenim operativnim stagingom, kar mnogokrat pomeni reoperacijo ali nepotrebno citostatsko zdravljenje. Tudi zato je nujno potrebna centralizacija zdravljenja bolnic z rakom jajčnikov.
6. Vse bolnice z rakom jajčnikov morajo imeti timsko obdelavo pred zdravljenjem. To velja zlasti za višje stadije, ko pogosto ni mogoča optimalna citoredukcija. Konzilij odloči o začetku terapije: ali primarna kirurgija ali neoadjuvantna kemoterapija.
7. Optimalna pooperativna kemoterapija je kombinacija carboplatina s cyclophosphamidom ali s taksolom.
8. Ostaja problem recidivov pri navidezno ozdravljenih bolnicah. V fazi kliničnih preizkušanj je mnogo načinov zdravljenja, ki naj bi preprečili relaps: intraabdominalna kemoterapija, obsevanje trebuha, imunoterapija.

Literatura

- Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. Journal of Epidemiology and Biostatistics 6(1) 107-138, 2001
- Register raka za Slovenijo: Incidenca raka v Sloveniji. Poročilo RR št. 3640
- Shepherd JH: Revised FIGO staging for gynaecological cancer. British Journal of Obstetrics and Gynaecology 96(8): 889-892, 1989
- Hoskins WJ, Bundy BN, Thigpen JT, et al.: The influence of cytoreductive surgery on recurrence-free interval and survival in small-volume stage III epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. Gynecologic Oncology 47(2): 159-166, 1992
- Schueler JA, Cornelisse CJ, Hermans J, et al.: Prognostic factors in well-differentiated early-stage epithelial ovarian cancer. Cancer 71(3): 787-795, 1993

- Mogensen O: Prognostic value of CA 125 in advanced ovarian cancer. *Gynecologic Oncology* 44(3): 207-212, 1992
- Rustin GJ, Nelstrop AE, Tuxen MK, et al.: Defining progression of ovarian carcinoma during follow-up according to CA 125: a North Thames Ovary Group study. *Annals of Oncology* 7(4): 361-364, 1996
- Hoskins WJ: Surgical staging and cytoreductive surgery of epithelial ovarian cancer. *Cancer* 71(4, Suppl): 1534-1540, 1993
- Zanetta G, Chiari S, Rota S, et al: Conservative surgery for stage I ovarian carcinoma in women of childbearing age. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 104(9): 1030-1035, 1997
- Hoskins WJ, McGuire WP, Brady MF, et al: The effect of diameter of largest residual disease on survival after primary cytoreductive surgery in patients with suboptimal residual epithelial ovarian carcinoma. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 170(4): 974-980, 1994
- Piccart MJ, Bertelsen K, James K, et al.: Randomized intergroup trial of cisplatin-paclitaxel versus cisplatin-cyclophosphamide in women with advanced epithelial ovarian cancer: three-year results. *Journal of the National Cancer Institute* 92(9): 699-708, 2000
- Aabo K, Adams M, Adnitt P, et al.: Chemotherapy in advanced ovarian cancer: four systematic meta-analyses of individual patient data from 37 randomized trials. *Advanced Ovarian Cancer Trialists' Group. British Journal of Cancer* 78(11): 1479-1487, 1998
- Muggia FM, Braly PS, Brady MF, et al.: Phase III randomized study of cisplatin versus paclitaxel versus cisplatin and paclitaxel in patients with suboptimal stage III or IV ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *Journal of Clinical Oncology* 18(1): 106-115, 2000
- van der Burg ME, van Lent M, Buyse M, et al.: The effect of debulking surgery after induction chemotherapy on the prognosis in advanced epithelial ovarian cancer. *New England Journal of Medicine* 332(10): 629-634, 1995
- Ozols RF, Bundy BN, Flower J, et al.: Randomized phase III study of cisplatin (CIS) paclitaxel (PAC) versus carboplatin (CARBO)PAC in optimal stage III epithelial ovarian cancer (OC): a Gynecologic Oncology Group trial (GOG 158). *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology* 18: A-1373, 356ba, 1999
- Rose PG, Blessing JA, Mayer AR, et al.: Prolonged oral etoposide as second-line therapy for platinum-resistant and platinum-sensitive ovarian carcinoma: a Gynecologic Oncology study. *Journal of Clinical Oncology* 16(2): 405-410, 1998
- 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. *Journal of Clinical Oncology* 16(10): 2245-3352, 1998
- Gordon AN, Fleagle JT, Guthrie D, et al.: Recurrent epithelial ovarian carcinoma: a randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin versus topotecan. *Journal of Clinical Oncology* 19(14): 3312-3322, 2002