

RAK JAJČNIKOV

Vida Stržinar

Rak jajčnikov (r.j.) je med ginekološkimi raki najbolj malign, saj za njim umreta skoraj dve tretjini zbolelih. V teku življenja zboli 1–2 % žensk. Zadnjih nekaj let je incidenca v Sloveniji okrog 18/100.000 žensk. Vrh zbolelosti je okrog 60. leta starosti; pred 40. letom zboli le 10–15 % bolnic (1). Po zadnjih podatkih EUROCARE je petletno preživetje v Sloveniji in Evropi 40-odstotno.

Vzrok tako visoki smrtnosti je kasno odkritje bolezni in neučinkovito zdravljenje pri razširjeni bolezni. Dobre možnosti za ozdravitev so v zgodnjih operabilnih stadijih (90 %), vendar je bolnic z majhnim r.j. le ena četrtnina. Bolezen namreč na začetku poteka skoraj neopazno. Bolečine v trebuhu, tiščanje, napetost so neznaki simptomi, ki jih ženske navadno pripišejo prebavnim motnjam. Kasneje se naglo večja obseg trebuha, ker se pojavi ascites ali velika tumorska masa. Takrat je bolezen že v napredovalem stadiju in ozdravljiva le pri 20–25 % bolnic.

Žal za zgodnje odkrivanje r.j. nimamo učinkovite metode. Redni ginekološki pregledi ne pomagajo.

DIAGNOSTIKA IN ZAMEJEVANJE, PROGNOŠTIČNI DEJAVNIKI

Pri ginekološkem pregledu z bimanualno palpacijo in vaginalno ultrasonografijo ugotovimo tumorsko maso v medenici, pri napredovalem r.j. običajno še ascites in/ali tumefakte v trebušni votlini. Pogosto jajčniki niso zelo zvečani in je večina tumorske mase v zgornjem delu trebuha. Posebna oblika je t.i. primarni peritonealni serozni karcinom (PPSC), ki je histološko in po klinični sliki in odzivnosti na zdravljenje povsem podoben r.j., le da je razširjen po peritoneju in sluznici, ne zajema pa strome jajčnikov.

Z ultrasonografijo trebuha, računalniško tomografijo (CT) in magnetnoresonančnim slikanjem (MRI) prikažemo razširjenost bolezni in načrtujemo zdravljenje. Obvezno je rentgensko slikanje pljuč, ker je najpogostejše oddaljeno zasevanje v plevro.

Če je ascites, trebuh punktiramo, da organe v njem razbremenimo tlaka in da lahko napravimo citološko preiskavo. Prav tako obvezno odstranimo plevralni izliv, obvezna je citooška preiskava.

Pri razširjenem r.j. je praviloma zvišana vrednost tumorskega označevalca Ca 125; vrednost spremljamo, s tem pa učinkovitost zdravljenja. Pogosto so zvišane tudi vrednosti CEA, Ca 15-3, redkeje Ca19-9.

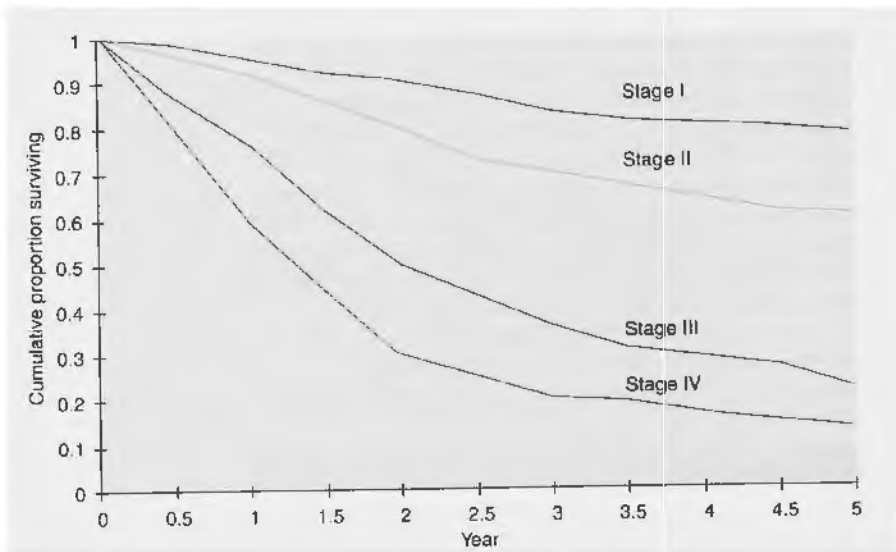
Vrednost Ca 125 je v začetku, ko je rak omejen na jajčnik, višja le pri 20 % zbolelih in zato na žalost ni v pomoč pri zgodnjem odkrivanju r.j. (2). Poleg tega je vrednost v reproduktivnem obdobju občasno tudi fiziološko zvišana, tako da odvzem krvi za Ca 125 lahko pri asimptomatskih zdravih ženskah povzroči nepotrebno paniko. Vrednost Ca 125 je zvišana tudi pri boleznih jeter, nekaterih drugih metastatskih rakih in praviloma pri ascitesu, ne glede na njegov vzrok.

Brez vpogleda v trebušno votlino in biopsije tumorja ne moremo postaviti diagnoze. Zato je zamejevanje (*staging*) r.j. samo kirurško. Uporabljamo klasifikacijo FIGO (3).

Stadiji bolezni

Stadij I	rak je omejen na jajčnike
Ia	zajet je en jajčnik
Ib	zajeta sta oba jajčnika
Ic	zajet je en jajčnik ali oba, vendar tumor prerašča površino jajčnikov in/ali je v trebuhu ascites ali ruptura kapsule.
Stadij II	rak je omejen na medenico
IIa	omejen na rodila (razširjen na jajcevoda ali maternico)
IIb	zajema druge strukture v medenici
IIc	kot st. IIa in IIb, a preraščanje površine jajčnikov in/ali pozitivna citologija izpirka iz Douglasove vreče ali ascites ali ruptura kapsule.
Stadij III	rak je razširjen po trebušni votlini
IIIa	tumorska masa je v medenici, v višjem predelu trebušne votline so mikroskopski zasevki na peritoneju
-IIIb	isto kot IIIa, le da so zasevki vidni, a manjši od 2 cm
-IIIc	isto kot IIIb, zasevki pa so večji od 2 cm in/ali ima metastaze v retroperitonealnih in/ali ingvinalnih bezgavkah.
Stadij IV	rak ima oddaljene metastaze

Plevralni izliv: maligne celice morajo biti citološko potrjene. Stadij bolezni je najpomembnejši prognostični dejavnik (slika 1) (3).



Slika 1.

Histologija

Glede na izvor malignih celic raka jajčnikov razlikujemo tri vrste:

- epitelijski,
- stromalni in
- germinalni rak jajčnikov.

Najpogostejši je epitelijski r.j., ostala dva sta redka in je njun delež manj kot 10-odstoten, klinična slika in zdravljenje drugačno.

Najpogostejši epitelijski tipi r.j. so:

- papilarni serozni adenokarcinom,
- endometrioidni adenokarcinom,
- mucinozni adenokarcinom,
- svetlocelični (*clear cell*) adenokarcinom,
- nediferencirani adenokarcinom,
- mešani tip.

Prognoza je najugodnejša pri mucinoznem tipu, ker se pojavi praviloma kot tumorska masa v medenici in se redkeje razširja v zgornji del trebuha (nižji stadij).

Na prognozo bolj kot histološki tip vpliva diferenciacija tumorja, ki praviloma pomeni biološki maligni potencial. Bolnice s slabo diferenciranimi tumorji (stopnja 3) imajo ne glede na histološki tip slabše preživetje.

Poleg stadija bolezni je najpomembnejši prognostični dejavnik radikalnost kirurškega posega. Če ni mogoča resekcija vseh tumorskih mas, je prognoza za preživetje slaba.

Eden najpomembnejših prognostičnih dejavnikov je tudi stanje zmogljivosti, t.i. *performans status*, ki ga ocenjujemo po raznih lestvicah. Dobro stanje zmogljivosti pomeni, da je bolnica sposobna opravljati vsa dela. Ker je zdravljenje r.j. maksimalno obremenjujoče, je pogoj, da bolnico sploh lahko zdravimo, njena dobra kondicija.

Starost je zelo pomembna in boljše preživetje imajo mlajše bolnice – po 70. letu starosti je preživetje pod 20 % tudi zato, ker je obseg možnega zdravljenja manjši kot pri mlajših. Starejše bolnice imajo praviloma slabše stanje zmogljivosti, oslavljen imunski sistem.

Neraziskana velika neznanka, ki najpomembneje vpliva na prognozo, pa je biološki maligni potencial tumorja. Ta odloča, kako se tumor širi, metastazira ali ne in kako se odziva na terapijo (kemosenzitivnost), se po zdravljenju ponovi ali ne. Če razširjeni tumor ne reagira na sistemsko zdravljenje, je smrt neizbežna. Tudi vsaka ponovitev bolezni je neozdravljiva.

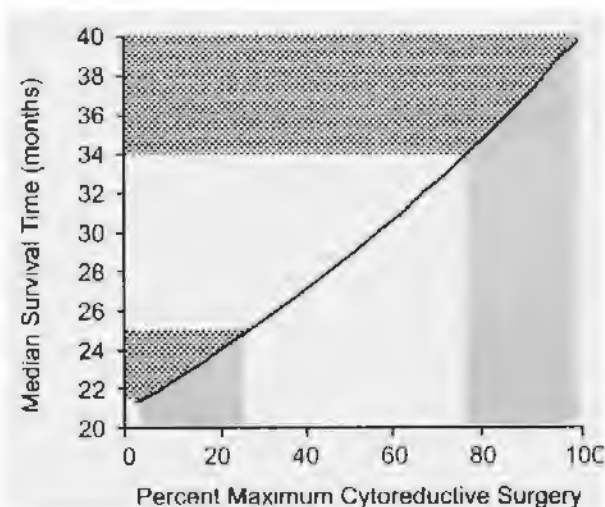
ZDRAVLJENJE

Kirurški poseg z odstranitvijo vseh tumorskih mas (citoreduktivna kirurgija, v anglosaksonski literaturi imenovana *debulking*) je pogoj za ozdravitev. Kirurgija r.j. spada med najzahtevnejše in bolnice z razširjeno boleznijo sodijo v specializirane centre, kjer so sposobni kirurgi in odlična predoperacijska diagnostika in priprava na operacijo ter vrhunska pooperacijska intenzivna nega.

Standardna operacija je histerektomija z adneksi, apendektomija in omentektomija. Če je stadij začetni, je treba narediti številne biopsije in izpirke zaradi zamejevanja. Od standardne operacije odstopamo samo pri mladih bolnicah, ki želijo še zanositi, a le če se prepričamo, da gre za stadij Ia (natančno zamejevanje). Takrat pustimo maternico in preostale zdrave adneксе na mestu.

Pri operaciji bolnic z razširjenim rakom kirurg oceni in natančno opiše vse tumorske mase v trebuhu (pozicijo in velikost) in odstrani vse tumorje iz trebušne votline in retroperitoneja (metastaze v bezgavkah). Samo v nekaterih centrih odstranjujejo tudi prizadeti peritonej (peritonektomija), resek-

cija prizadetega črevesa pa je standardni postopek. Preživetje bolnic je neposredno odvisno od radikalnosti operacije oziroma velikosti ostanka (slika 2 in 3) (3–6).



Slika 2.

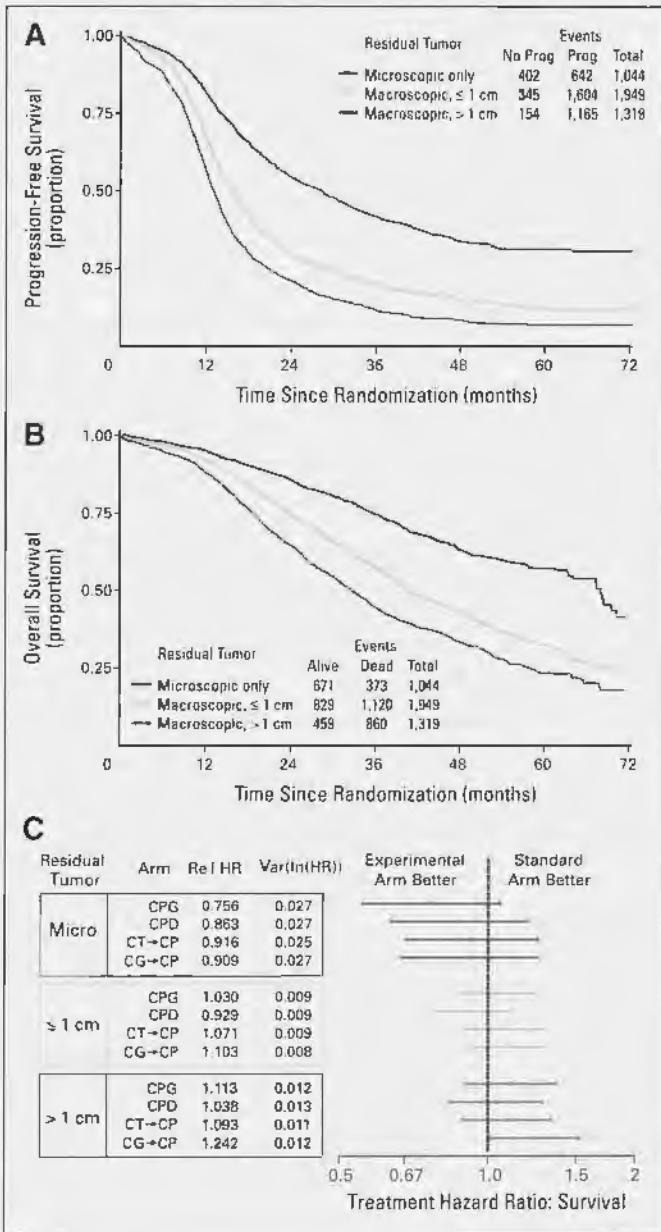
Optimalni ostanek je 0 cm, suboptimalni je do 1 cm, vse kar je več, je nezadostno.

Tako radikalna kirurgija ni mogoča pri vseh bolnicah z razširjenim rakom. Prvi pogoj je dobra kondicija bolnice, nato sledi ocena operabilnosti.

Kljub slikovnim preiskavam šele pogled v trebušno votlino pove, ali je možna optimalna citoredukcija, zato pri vprašljivi operabilnosti vedno naredimo diagnostično laparoskopijo (tudi minimalno laparotomijo) in nadaljujemo z laparotomijo.

Če ocenimo, da optimalna resekcija ni možna ali je preveč tvegana (mejno operabilni tumorji, slabo stanje zmogljivosti), naredimo le biopsije, od operacije odstopimo in bolnica bo začela zdravljenje s kemoterapijo (3, 7). Postopek imenujemo neoadjuvantna kemoterapija (KT) in po nekaj ciklih KT s preparati platine sledi t.i. sekundarni *debulking*, operacija, ki mora biti citoreduktivna (brez ostanka), sicer nima smisla. Bolnica po operaciji znova dajemo KT.

Študije EORTC in GOG kažejo, da je preživetje enako kot s primarno kirurgijo, zapletov je bistveno manj, ker je tumorjev manj in so manjši, zato je večji tudi delež optimalne citoredukcije.

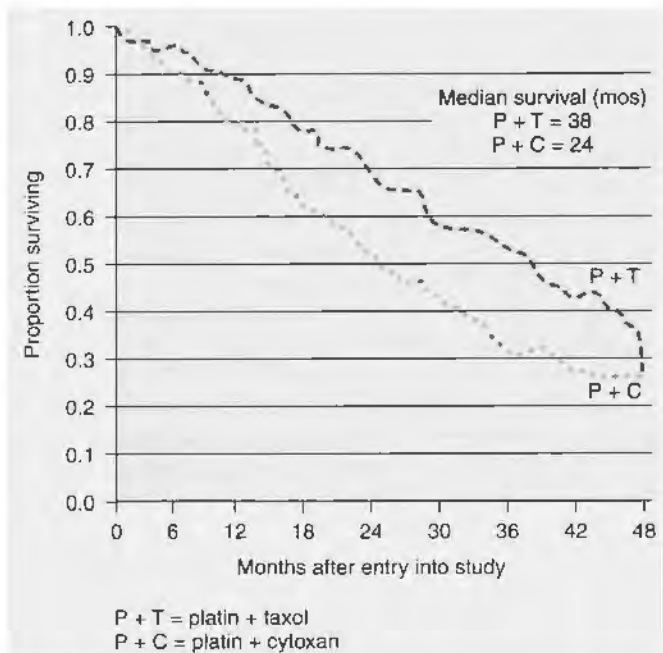


Slika 3.

Standardni postopek ostaja radikalna primarna citoreduktivna kirurgija in nato adjuvantna KT, sekundarni *debulking* priporočajo za stadije IIIc in IV. Prednost sekundarnega debulkinga je tudi ta, da ocenimo učinek KT (zmanjšanje tumorjev spremljamo klinično in s padanjem vrednosti Ca 125) in je bolnicam s kemorezistentnim tumorjem prihranjena operacijska travma. Če je tumor rezistenten na KT, sta primarna in sekundarna kirurgija brez smisla.

Kirurgija je torej ključni del zdravljenja raka jajčnikov, vendar je zadostna le pri stadiju Ia in Ib. Bolj razširjeno bolezen moramo dodatno zdraviti s sistemsko kemoterapijo.

Najučinkovitejši citostatiki za zdravljenje raka jajčnikov so preparati platine. Ti so v osemdesetih letih prejšnjega stoletja pomenili pomembno novost in revolucionarno izboljšanje preživetja. Standardna kemoterapija je kombinacija dveh citostatikov; v devetdesetih letih so preparatom platine dodali paklitaksel, ki je zamenjal ciklofosamid. Že več kot desetletje je standard karboplatin in paklitaksel (slika 4) (3).



Slika 4.

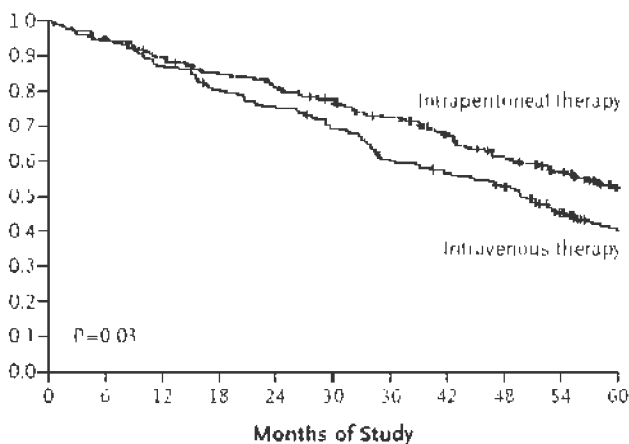
Bolnice dobivajo citostatike ambulantno vsak tretji teden. Običajno zadošča 6 ciklusov KT.

Učinek KT ocenjujemo s trajanjem prostega intervala (do ponovitve bolezni) in z dolžino preživetja v mesecih. Odziv na KT (*response rate*) je pozitiven pri 80 % bolnic, ki imajo ostanek raka po operaciji, popolnoma izginejo tumorji pri polovici. Na žalost je petletno preživetje kljub temu slabo, okrog 20-odstotno, zaradi recidivov in pojava rezistence na KT.

Po optimalni kirurgiji brez ostanka in adjuvantni KT je petletno preživetje 60–70-odstotno (različne študije).

Kombinacija KT je toksična za kostni mozeg in ledvice in zato je potreben skrben nadzor. Pojavljajo se tudi alergije, vendar velika večina bolnic KT dobro prenaša. Zelo neprijetna, kar dolgotrajna posledica KT, je okvara senzibilitete na akrah.

Da bi izboljšali preživetje, preskušajo številne nove kombinacije citostatikov (3, 6) in biološka zdravila ter možne nove poti aplikacije že preskušeno uspešnih citostatikov. Obeta biološko zdravilo bevacizumab (zaviralec angiogeneze, agens anti-VEGF) in je v fazi preskušanja (8), kot način zdravljenja pa se uveljavlja intraperitonealna aplikacija citostatikov – najpogosteje cisplatina (9, 10), hipertermija (aplikacija pregretega citostatika v trebušno votlino, neposredno po citoreduktivni operaciji – HIPEC) (11). Vsa ta nova zdravila in načini zdravljenja imajo omejeno uporabnost zaradi preveč škodljivih stranskih pojavov in ne sodijo v standardno zdravljenje (slika 5).



Slika 5.

PONOVITEV BOLEZNI ALI RECIDIV, RELAPS

Po zaključku zdravljenja stanje bolnic kontroliramo v določenih časovnih intervalih z ginekološkim pregledom in merjenjem Ca 125. Praviloma vrednost Ca 125 naraste, preden se pojavijo simptomi ponovitve bolezni.

Čim višji je bil stadij bolezni, čim slabša je bil diferencijacija raka in čim večji velik ostanek bolezni, tem prej se bolezen ponovi. Vemo, da je relaps neozdravljiv, vendar lahko v mnogih primerih podaljšamo življenje ali olajšamo konec življenja.

Če je prosti interval (čas od zaključka zdravljenja do ponovitve) daljši od enega leta in je bila KT s preparati platine uspešna, lahko ponovno pričakujemo odziv na ta citostatik in dosežemo krajšo remisijo. Najdaljšo remisijo dosežemo, če je možno recidivni tumor v celoti odstraniti in ni rezistence na citostatike (12).

Če se bolezen ponovi zelo hitro ali začne tumor spet rasti že med samo KT, gre za rezistentno bolezen in od citostatikov ni pričakovati nove remisije. Takrat je najpomembnejša kvaliteta življenja, ki bolnici še ostane. Zdravimo in lajšamo simptome bolezni z analgetiki, antidepresivi.

Če se nabira ascites ali plevralni izliv, so potrebne izpraznitvene punkcije. Citostatike damo, če pričakujemo, da bodo zavrli potek bolezni in olajšali simptome.

Zelo pogost zaplet je ileus, ki nastane zaradi številnih tumorjev v trebuhu, ki preprečijo prehajanje črevesne vsebine. Ker gre praviloma za visoki ileus na veliko mestih, derivacija blata ni mogoča. Bolnici pomagamo z nazogastrično sondo in infuzijami, analgetiki. Najprimernejši so morfinski v kombinaciji z drugimi.

Ko se bliža konec življenja, je poleg nege in zdravlil zelo pomembna psihična podpora in pomoč svojcem. Zato so ustanovljeni timi za blažilno (paliativno) oskrbo, kjer poleg zdravnikov delujejo za to področje izobraženi medicinski tehniki, socialni delavci, psiholog. Tim pomaga pri organizaciji oskrbe na domu in je stalna zveza med bolnišnico in bolnico ter svojci.

ZAKLJUČKI

Rak jajčnikov ima med vsemi ginekološkimi raki največjo smrtnost. Tri četrte bolnic ima ob odkritju bolezni visok stadij (III in IV). Nimamo učinkovitega presejanja. Zdravljenje je uspešno samo v zgodnjih stadijih s kirurgijo in kemoterapijo. Pri bolnicah z napredovalim rakom je najpomembnejši prognostični dejavnik radikalna kirurgija. Optimalna je operacija brez makroskopskega ostanka bolezni, suboptimalni ostanek je 1 cm.

Standardno zdravljenje je primarna citoreduktivna operacija in adjuvantna kemoterapija. Če ni mogoča optimalna citoredukcija, začnemo zdravljenje s kemoterapijo in nato sledi operacija, ki mora biti citoreduktivna.

Kljub visoki kemosenzitivnosti (80 %) se rak ponovi pri 80 % bolnic z napredujočim rakom. Nimamo učinkovite sistemske terapije. Standardna shema kemoterapije je kombinacija karboplatin plus paklitaksel.

Če se bolezen ponovi, ni ozdravitve. V tej fazi je za bolnico in njene bližnje zelo pomembna pomoč skupine za blažilno oskrbo.

LITERATURA

1. Incidenca raka v Sloveniji 2006. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Register raka Republike Slovenije, 2009.
2. Jacobs I, et al. Screening for ovarian cancer. A pilot randomized control trial. *Lancet* 1999; 353: 120.
3. Copeland IJ. Epithelial ovarian cancer. In: DiSaia PJ, Creasman WT. *Clinical gynecologic oncology*. 7th ed. Philadelphia: Mosby Elsevier, 313–67.
4. du Bois A, Reuss A, Pujade-Lauraine E, Harter P, Ray-Coquard I, Pfisterer J. Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: A combined exploratory analysis of 3 prospectively randomised phase 3 multicenter trials: by Arbeitsgemeinschaft Gynekologische Onkologie Studien-gruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'ovaire (GINECO).
5. 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.
6. Bookman MA, Brady MF, McGuire WP, Harper PG, Alberts DS: Evaluation of new platinum-based treatment regimens in advanced stage ovarian cancer; A phase III trial of the Gynecologic Cancer InterGroup. *J Clin Oncol* 2009; 27, 1419–25
7. Vergote I, Amant F, Van Gorp T, Neven P, Berteloot P. Neoadjuvant chemotherapy for ovarian cancer. *Oncology* 2005; 19; 1615–22.
8. Burgar RA, Sill M, Monk B et al. Phase II trial of bevacizumab in persistent or recurrent epithelial ovarian cancer or primary peritoneal cancer: A Gynecology Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2007; 25: 156–71.
9. Vergote I, Amant F, Leunen K, et al. Intraperitoneal chemotherapy in patients with advanced ovarian cancer: The con view. *Oncologist* 2008; 13: 410–14.
10. Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L, et al. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2006; 354: 34–43.
11. Roviello F, Pinto E, Corso G, et al. Safety and potential benefit of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in peritoneal carcinomatosis from primary or recurrent ovarian cancer. *J Surg Oncol* 2010; 102: 256–63.
12. Harter P, du Bois A, Hahmann M, et al. Surgery in recurrent ovarian cancer: The Arbeitsgemeinschaft Gynekologische Onkologie (AGO) DESKTOP OVAR trial. *ANN Surg Oncol* 2006; 13: 1702–10.