

Andreja Gornjec

Postavitev diagnoze raka jajčnikov, jajcevodov in primarnega peritonealnega seroznega raka v Sloveniji – tumorski markerji

UVOD

Postavitev diagnoze v zgodnjem stadiju bolezni je zelo težavna. Predvsem zaradi anatomske lege jajčnikov in biologije epiteljskih rakavih celic. Kljub temu obstaja skupek nespecifičnih simptomov, ob katerih moramo pomisliti tudi na rak jajčnikov. Še posebej so pomembni, če so se pojavili na novo in se pogosto pojavljajo več kot 12 dni v mesecu več mesecev. Pomembni simptomi so občutek napihnjenosti, pelvična in/ali abdominalna bolečina, zgodnji občutek sitosti, urinarna urgenca in frekvenca. Pri napredovali bolezni je prisotna tudi kaheksija. Za zgodnje odkrivanje bolezni ti simptomi niso dovolj specifični in občutljivi. Presejalni test za rak jajčnikov ne obstaja(1).

Začetna obravnava bolnic s sumom na rak jajčnikov, jajcevodov ali primarni peritonealni serozni rak naj bi vsebovala anamnezo družinske obremenjenosti z rakavimi boleznimi, razširjen ginekološki pregled, rentgen pljuč, laboratorijski pregled krvi z jetrnimi testi in tumorskimi označevalci, vaginalni ultrazvok ter CT (trebuha in prsnega koša)/MR medenice in/ali PET CT po presoji glede na klinični sliko ter glede na klinično sliko tudi pregled pri gastroenterologu. Določimo naslednje tumorske označevalce: Ca125, HE4, inhibin, AFP in β HCG; diferencialno diagnostično glede na klinično sliko določamo še CEA, Ca 19.9, Ca 15.3. Izračunamo RMI indeks (risk of malignancy index, glej naslednje poglavje) (2). AFP, β HCG in inhibin se določajo pri bolnicah mlajših od 40 (35) let, pred puberteto pa je najprimernejše določanje inhibina (3). Pri vrednostih $RMI \geq 200$ in pri ROMA vrednostih, ki pomenijo veliko tveganje za rak jajčnikov, je potrebna napotitev v terciarni center.

RAZPRAVA

Diferencialno diagnostično so tumorski označevalci pomembni. To so biološke substance, ki jih tvorijo maligne celice in vstopajo v krvni obtok v merljivih količinah. Nakazujejo prisotnost rakavih celic in/ali predvidijo njihovo obnašanje oziroma malignost. Želeli bi jih uporabiti v presejalnih testih, vendar pogosto niso zadosti specifični.

Ca 125 je antigen, ki se pri odraslih nahaja na površini celic izvirajočih iz celomskega in Müllerjevega epitelijskega ter v epiteliju trebučne slinavke, pljuč, žolčnika, želodca. Občutljivost le-tega je tako visoka, da s presejanjem najdemo 50-60% bolnic s karcinomom jajčnikov v stadiju I. Specifičnost znižujejo ugotovitve, da je lahko povišan tudi pri drugih ginekoloških in neginekoloških stanjih (menstruacija, pelvična vnetna bolezen funkcijske ciste, endometrioza, adenomioza, miomi maternice, ciroza jeter, SLE (sistemski lupus eritematosus), pljučnica, perikarditis, divertikulitis itd.) (4). Bolnice z epitelinim rakom jajčnikov imajo v 80% $Ca\ 125 \geq 35\ U/L$. V stadiju I je zvišan v 50-60%, v stadiju II v 80-90% in $\geq 90\%$ v stadiju III in IV. Vrednosti $Ca125 \geq 9.5$ pri pomenopavznih ženskah lahko ločijo maligne tumorske mase od benignih s pozitivno napovedno vrednostjo 95% (4). Občutljivost Ca125 je do 90%, specifičnost je v premenopavzi 40%, v pomenopavzi večja. S pomočjo vaginalnega UZ se specifičnost Ca125 poveča, kakor tudi po večkratnih meritvah (5).

Ca125 se ne priporoča kot presejalni test pri asimptomatskih ženskah brez dedno zvišanega tveganja za rak jajčnikov, ker je v stadiju I in pri mucinoznih oblikah premalo občutljiv in ker je premalo specifičen pred menopavzo. Letne meritve Ca125 so priporočene pri zvišanem tveganju zaradi dednega raka jajčnikov skupaj z vaginalnim ultrazvokom od 25. leta starosti naprej (6).

Ca125 je pomemben še za predoperativno in postoperativno napovedovanje prognoze, uporablja se za spremljanje odziva na zdravljenje in za spremljanje bolnic po končanem zdravljenju.

V želji po učinkovitem presejalnem testu in zgodnjem odkrivanju raka jajčnikov je bil razvit Risk of ovarian cancer algoritem (ROCA), ki upošteva starostno specifično incidenco za rak jajčnikov in večkratne meritve Ca125 in razdeli zdrave ženske v skupine glede na verjetnost za rak jajčnikov. Zdravim ženskam se enkrat letno izračuna ROCA

vrednost in se jo s tem razvrsti v eno izmed treh skupin. Ob tveganju $\leq 1/2000$ je v normalni skupini in se ponovno vrne na test čez eno leto, če je tveganje med $1/2000$ in $1/500$ je v skupini s srednjim tveganjem in se test ponovi in ponovno izračuna čez 3 mesece, v primeru da je tveganje $\geq 1/500$ pa je v skupini z velikim tveganjem in se ji priporoča vaginalni UZ pri ginekološkem onkologu (7).

Ca125 je pomemben še za predoperativno in pooperativno prognozo, uporablja se za spremljanje odziva na zdravljenje in za spremljanje bolnic po končanem zdravljenju.

Zadnja leta je v ospredju preučevanja tudi novejši marker HE4. HE4 (human epididymal secretory protein 4) je 20-25 kDA sekretorni protein, eden od številnih WAP (Whey acidic protein) proteinov, ki so lokalizirani na kromosomu 20q12-13.1. Pri karcinomih jajčnikov je izražanje le tega zvišano, medtem ko ga normalno tkivo jajčnikov izraža minimalno. Njegove vrednosti niso odvisne od menstrualnega cikla in ne od jemanja hormonskih preparatov. Ekspresija HE4 pri benignih ginekoloških stanjih je nizka in tako je njegova specifičnost pri premenopavznih ženskah višja od Ca125. HE4 je zvišan pri svetloceličnih karcinomih v 50%, v 93% pri seroznih, v 100% pri endometrioidnih, ni pa zvišan pri mucinoznem tipu raka jajčnikov. HE4 je zvišan v polovici primerov bolnic s stadijem I, ko je Ca125 normalen. Kombinirana uporaba obeh HE4 in Ca125 se je v večih študijah izkazala za bolj občutljivo in specifično za detekcijo raka jajčnikov kot uporaba enega markerja, v drugih pa ne (8). Kar je skupaj z željo po boljšem razločevanju benignih pelvičnih mas od benignih vodilo v razvoj algoritma Risk of malignancy algorithm (ROMA) in OVA1 testa (9, 10). ROMA upošteva oba markerja ter menopavzni status in bolnice s pelvičnimi tumorji razvrsti v skupino z visokim ali nizkim tveganjem za epitelni rak jajčnikov.

Premenopavzni PI (ang. predictive index):

$$\text{Predictive Index (PI)} = -12.0 + 2.38 \times \ln(\text{HE4}) + 0.0626 \times \ln(\text{CA 125})$$

Pomenopavzni PI:

$$\text{Predictive Index (PI)} = -8.09 + 1.04 \times \ln(\text{HE4}) + 0.732 \times \ln(\text{CA 125})$$

Izračun ROMA vrednosti: $\text{ROMA value (\%)} = \exp(\text{PI}) \div (1 + \exp(\text{PI})) \times 100$

V visoko tvegano skupino za rak jajčnikov sodijo premenopavzne bolnice z vrednostjo $\geq 12,5\%$ in v pomenopavzi z vrednostjo $\geq 14,4\%$ (vrednosti se razlikujejo glede na navodila proizvajalca diagnostičnega testa). Imel bi naj predvsem večjo vrednost pri premenopavznih bolnicah pa tudi pri ostalih, vendar vse študije tega niso potrdile, ampak so ga izenačile z uspešnostjo RMI in določanjem Ca125 ali so celo dokazale superiornost RMI in LR2 v primerjavi z ROMA vrednostjo. Ena študija je dokazala, da ROMA pomembno boljše loči rak jajčnikov od drugih karcinomov v primerjavi s Ca125 in RMI (11, 12, 13, 14), zato je njegova uporaba najbolj koristna pri zdravnikih, ki ne uporabljajo vaginalnega ultrazvoka (splošni zdravniki, gastroenterologi, abdominalni kirurgi).

ROMA vrednost je lahko spremenjena pri vrednostih revmatoidnega faktorja nad 250 IU/ ml.

OVA1 test določa več markerjev (Ca125, β -2 mikroglobulin, transferin, transtiretin, apolipoprotein) ter upošteva menstrualni status in z rezultatom skuša ločiti maligne pelvične mase od benignih, vendar se ni izkazal za bolj občutljivega in specifičnega od prej omenjenih.

LR2 je algoritem, ki skuša razločiti maligne pelvične mase od benignih z uporabo vaginalnega ultrazvoka in statistično obdelavo podatkov, ki ga je razvila mednarodna skupina IOTA. IOTA je predstavila tudi SR (Simple rules) model, ki s pomočjo enostavnih pravil z UZ zelo učinkovito oz. najučinkoviteje loči maligne pelvične mase od benignih (naslednje poglavje) (15, 16, 17). Spodnja tabela primerja uspešnosti različnih algoritmov.

Algoritem ali assay	Ref. Senzitivnost (%)	Specifičnost (%)
ROMA		
Karlsen <i>et al</i>	94.4	76.5
Moore <i>et al</i>	94.3	75
Sandri <i>et al</i>	91.2	75
Van Gorp <i>et al</i>	84.7	76.8
Sandri <i>et al</i>	84.4	90
Kaijser <i>et al</i>	84	80
RMI		
Karlsen <i>et al</i>	94.4	81.5
Håkansson <i>et al</i>	92	82
Moore <i>et al</i>	84.6	75
Van den Akker	81	85
Van Gorp <i>et al</i>	76	92.4
OVA1		

	Bristow <i>et al</i>	92.4	53.5
	Longoria <i>et al</i>	92.2	49.4
LR-2	Nunes <i>et al</i>	97	69
	Kaijser <i>et al</i>	92	75
	Kaijser <i>et al</i>	93.8	81.9
TVS	van Nagell <i>et al</i>	86.4	98.8
SR	Timmermann <i>et al</i>	92	96

ZAKLJUČEK

CA125 in vag. ultrazvok z RMI ostajata zlati standard obravnave bolnic s pelvično maso pri zdravniku večšem vaginalnega ultrazvoka. Najobetavnejša nova metoda pri razločevanju malignih od benignih pelvičnih mas so enostavna pravila – SR skupine IOTA. So zelo uporabna in brez dodatnih stroškov (tako kot RMI). ROMA je uporabna predvsem v pri zdravnikih, ki nimajo UZ ali ga ne uporabljajo. Nove študije bodo pokazale katera od novejših metod se bo obdržala v uporabi.

LITERATURA

1. Therapies ED. Ovarian Cancer. 1995;65(Figure 1):102–72.
2. Jacobs I. A risk of malignancy index incorporating CA 125, ultrasound and menopausal status for the accurate preoperative diagnosis of ovarian cancer. *Br J Obs Gynaecol.* 1990;10(97):922–9.
3. Crispens MA. Ovarian Cancer. 2014;
4. Bast RC, Badgwell D, Lu Z, Marquez R, Rosen D, Liu J, et al. New tumor markers CA125 and beyond. 2005;15:274–81.
5. Chudecka-Głaz AM. ROMA, an algorithm for ovarian cancer. *Clin Chim Acta* [Internet]. 2015;440:143–51. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0009898114005208>
6. Gentry-Maharaj A, Menon U. Screening for ovarian cancer in the general population. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* [Internet]. Elsevier Ltd; 2012;26(2):243–56. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2011.11.006>
7. Skates SJ. Ovarian cancer screening: development of the risk of ovarian cancer algorithm (ROCA) and ROCA screening trials. *Int J Gynecol Cancer* [Internet]. 2012;22 Suppl 1(Suppl 1):S24–6. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3572791&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

8. Jacob F, Meier M, Caduff R, Goldstein D, Pochechueva T, Hacker N, et al. Gynecologic Oncology No bene fit from combining HE4 and CA125 as ovarian tumor markers in a clinical setting. *Gynecol Oncol* [Internet]. Elsevier Inc.; 2011;121(3):487–91. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2011.02.022>
9. Moore RG A. Malignancy Algorithm in Women With a Pelvic Mass. 2013;118(401):280–8.
10. Bristow RE, Smith A, Zhang Z, Chan DW, Crutcher G, Fung ET, et al. Gynecologic Oncology Ovarian malignancy risk stratification of the adnexal mass using a multivariate index assay ☆. *Gynecol Oncol* [Internet]. Elsevier B.V.; 2013;128(2):252–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2012.11.022>
11. Kaijser J, Van Gorp T, Van Hoorde K, Van Holsbeke C, Sayasneh A, Vergote I, et al. A comparison between an ultrasound based prediction model (LR2) and the Risk of Ovarian Malignancy Algorithm (ROMA) to assess the risk of malignancy in women with an adnexal mass. *Gynecol Oncol* [Internet]. Elsevier Inc.; 2013;129(2):377–83. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2013.01.018>
12. Sandri MT, Bottari F, Franchi D, Boveri S, Candiani M, Ronzoni S, et al. Comparison of HE4, CA125 and ROMA algorithm in women with a pelvic mass: Correlation with pathological outcome. *Gynecol Oncol* [Internet]. Elsevier Inc.; 2013;128(2):233–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2012.11.026>
13. Van Gorp T, Veldman J, Van Calster B, Cadron I, Leunen K, Amant F, et al. Subjective assessment by ultrasound is superior to the risk of malignancy index (RMI) or the risk of ovarian malignancy algorithm (ROMA) in discriminating benign from malignant adnexal masses. *Eur J Cancer* [Internet]. Elsevier Ltd; 2012;48(11):1649–56. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0959804911010288>
14. Van den Akker P a. J, Aalders AL, Snijders MPLM, Kluivers KB, Samlal R a. K, Vollebergh JH a., et al. Evaluation of the risk of malignancy index in daily clinical management of adnexal masses. *Gynecol Oncol* [Internet]. Elsevier B.V.; 2010;116(3):384–8. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S009082580900955X>
15. Kaijser J, Sayasneh a., Van Hoorde K, Ghaem-Maghami S, Bourne T, Timmerman D, et al. Presurgical diagnosis of adnexal tumours using mathematical models and scoring systems: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* [Internet]. 2014;20(3):449–62. Available from: <http://humupd.oxfordjournals.org/cgi/doi/10.1093/humupd/dmt059>
16. Nunes N, Ambler G, Foo X, Naftalin J, Widschwendter M, Jurkovic D. Use of IOTA simple rules for diagnosis of ovarian cancer: meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* [Internet]. 2014;44(5):503–14. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/uog.13437>
17. Timmerman D, Ameye L, Fischerova D, Epstein E, Melis GB, Guerriero S, et al. Simple ultrasound rules to distinguish between benign and malignant adnexal masses before surgery: prospective validation by IOTA group. *Bmj* [Internet].

2010;341(dec14 1):c6839–c6839.
<http://www.bmj.com/cgi/doi/10.1136/bmj.c6839>

Available

from: