

Prikaz bolnice z rakom jajčnikov s komentarji

Marjetka Uršič Vrščaj, Rudi Snoj, Olga Cerar, Snježana Frković-Grazio, Vida Stržinar

UVOD

Rak jajčnikov je skupno ime za številne različne bolezni z različno prognozo in pogosto različnim zdravljenjem. Najpomembnejši epidemiološki in biološki dejavniki, ki vplivajo na prognozo bolezni in zdravljenje primarnih rakov jajčnikov, so histopatološka vrsta tumorja (epitelni : neepitelni), biološka agresivnost (mejno maligni : invazivni) in tumorska masa oz razširjenost bolezni (zgodnji stadij : razširjeni stadij). Kar 85-90% primarnih rakov jajčnikov je epitelnega porekla. Neepitelne oblike rakov so germinativnega in stromalnega porekla. Čeprav so epitelni raki jajčnikov daleč najpogostejši, pa tudi germinativni tumorji zahtevajo vso pozornost klinika. Pojavljajo se zlasti pri mladih ženskah, zaradi možnosti zelo uspešnega sistemskega zdravljenja ob konzervativni kirurgiji pa zahtevajo pravilno diagnostiko in takojšnje zdravljenje. Vendar pa so prav invazivni epitelni tumorji tisti, na katere največkrat mislimo, ko govorimo o raku jajčnikov, in tudi v tem zapisu bo tako.

Čeprav rak jajčnikov ni najpogostejši med ginekološkimi raki – za rakom maternične sluznice in materničnega vratu je po podatkih Registra raka za Slovenijo na tretjem mestu – pa je že mnoga leta tisti, zaradi katerega umre največ bolnic. Stadij bolezni, ostanek tumorja po operaciji in starost bolnice so najpomembnejši dejavniki, ki vplivajo na preživetje. Visoko umrljivost pri raku jajčnikov, tako v Sloveniji kot tudi drugod po svetu, lahko upravičeno povezujemo z dejstvom, da bolezen največkrat, pri kar 75% bolnic, odkrijemo v že napredovali obliki (stadij III ali IV), bolnice so večinoma starejše od 50 let, zaradi zelo razširjene bolezni pa je popolna makroskopska odstranitev tumorja mogoča le v redkih primerih.

Visoka umrljivost na eni ter razvoj diagnostičnih metod in uspešna ozdravitev bolnic v zgodnjem stadiju na drugi strani so vodili k številnim raziskavam o čim uspešnejšem odkrivanju zgodnjega raka jajčnikov. O upravičenosti tovrstnih prizadevanj pričča že podatek, da je 5-letno preživetje bolnic s stadijem I ali II kar 80%-93%, s stadijem III ali IV pa le 5%-37%.

Žal pa presejanje, tj. odkrivanje bolnic med navidez zdravimi ženskami v splošni populaciji, z metodami ali načini, kot jih poznamo danes, ni uspešno, saj ne znižuje umrljivosti zaradi raka jajčnikov. Prav znižanje umrljivosti zaradi določene bolezni, ki jo pri presejanju iščemo in želimo odkriti, pa je najpomembnejši namen vsakega presejanja. Posamezne najpomembnejše metode za presejanje, kot sta npr. določevanje serumskega označevalca CA 125 in transvaginalni ultrazvok, niti

posamično niti v kombinaciji ne dosegajo potrebne občutljivosti in specifičnosti. Relativno nizko število žensk, ki zbolijo za rakom jajčnikov, vodi k nizki pozitivni napovedni vrednosti trenutno znanih testov za presejanje. Večja uspešnost presejanja pa se vendarle kaže pri tistih ženskah, pri katerih je zbolevanje veliko pogostejše, to je pri ženskah z zelo obremenilno družinsko anamnezo glede raka jajčnikov in pri ženskah z mutiranimi geni BRCA 1 ali BRCA 2. Nerešena vprašanja, povezana s presejanjem, so brez dvoma zelo pomembna, vendar preobširna za današnjo predstavitev.

Če že sprejmemo dejstvo, da zaenkrat nimamo uspešnega načina zgodnjega odkrivanja raka jajčnikov, pa je naša dolžnost in obveznost, da pozornost usmerimo na vse tiste ženske, pri katerih je tveganje veliko, in na vse tiste, pri katerih odkrijemo kakršnekoli sumljive spremembe. Ustrezni in pravilni ukrepi nas vseh, od splošnih zdravnikov in ginekologov do specialistov različnih medicinskih vej, so pri tem ključnega pomena. Primer bolnice z zgodnjim epitelnim rakom jajčnikov, odkritim pred desetimi leti, prikazujemo z namenom, da bi opozorili na nekatere danes znane najpomembnejše ukrepe, ki bolnici omogočajo ozdravitev ali pa vsaj čim daljše in čim kvalitetnejše preživetje.

PRIKAZ BOLNICE

Oseminpetdesetletna bolnica, z že ugotovljenim miomom maternice, brez izstopajočih ginekoloških težav, je prišla na redni ginekološki pregled.

Zmotno je mnenje, da zgodnji rak jajčnikov ne povzroča prav nikakršnih znamenj bolezni, res pa je, da so ta znamenja zelo neznačilna, pogosto podobna številnim težavam, s katerimi se srečujejo ženske po menopazi. Prisotnost drugih benignih sprememb, kot so npr. miomi, velikokrat otežkoča zamejitev težav, nastalih zaradi prve ali druge bolezni.

Najpogostejša znamenja zgodnjega raka jajčnikov so nejasne bolečine v spodnjem delu trebuha, bolečine v žlički, pogosto uriniranje in otežkočeno ter upočasnjeno odvajanje blata. Dejstvo je, da omenjene težave ženske pogosto podcenjujejo in povezujejo s klimakterijem, odvečnim sedenjem in nepravilno prehrano. Vendar pa se težave, kadar so posledica raka jajčnikov, hitro stopnjujejo in najpogosteje po dveh do treh mesecih bolnica vendarle poišče zdravniško pomoč – žal je takrat rak največkrat že razširjen, kar kažejo tudi naši podatki. Čeprav so diagnostični ukrepi v zadnjih letih, zahvaljujoč predvsem

razširjenosti ultrazvočnih preiskav, ustrežnejši, pa vendarle ne bi bilo pošteno za zakasnelo odkrivanje bolezni kriviti le bolnice ali naravo bolezni. Žal še vedno pre pogosto ukrepamo prepočasi, največkrat z neustreznimi in dolgotrajnimi diagnostičnimi postopki, ali pa celo pri že ugotovljeni bolezni ravnamo neustrezno in tako onemogočamo čim hitrejšo pravilno zdravljenje.

Znamenja razširjenega raka jajčnikov so: ascites zaradi peritonealne karcinoze, stalne, tope bolečine v trebuhu zaradi razraščanja tumorja, otežkočano odvajanje seča in/ali blata zaradi mehničnega pritiska tumorja na sečila in/ali prebavila, težko dihanje pri neznatnem naporu zaradi plevralnega izliva ter izrazito nenamensko hušanje zaradi toksičnega delovanja raka.

Bolnica je enkrat rodila in enkrat namenoma splavila. Zadnje mesečno perilo je imela pred šestimi leti, hormonskih kontraceptivov ali nadomestnih hormonskih tablet ni nikoli jemala.

Ogroženost za rak jajčnikov je med ženskami v splošni populaciji 1-2%, kar pomeni, da bosta od stotih žensk zaradi raka jajčnikov zboleli ena do dve. Pri ženskah, ki niso rodile ali so bile neplodne, je tveganje do dvakrat oz. do štirikrat večje. Starost ob menarhi in ob menopavzi je pri nastanku raka jajčnikov manj pomemben dejavnik kot pri nastanku raka dojke, malenkost večje tveganje se kaže le pri menopavzi po 50. letu.

Vprašanje, ali je tveganje za nastanek raka jajčnikov večje pri neplodnih ženskah, ki so bile zdravljene s hormoni, je, glede na vse pogostejše tovrstno zdravljenje, vedno bolj pomembno. Zanimivo je, da pri ženskah, ki so po zdravljenju s hormoni zaradi neplodnosti zanosile in rodile, naj ne bi bilo statistično značilno večjega tveganja. Pri neplodnih ženskah, zdravljenih s hormoni, ki niso rodile, se kaže večje tveganje za nastanek mejno malignih tumorjev jajčnikov in epitelnih invazivnih rakov jajčnikov. Domnevajo, da je infertilitnost najverjetneje samo odraz patološkega stanja, ki samo po sebi vpliva na večje tveganje. Družinska obremenjenost z rakom jajčnikov povečuje tveganje za nastanek raka jajčnikov veliko bolj, pet do sedemkrat, z genetskimi preiskavami ugotovljena mutacija BRCA 1 pa celo 18- do 29-krat in mutacija gena BRCA 2 nekoliko manj, 16- do 19-krat.

Kot kažejo epidemiološke raziskave, nekateri dejavniki, kot so kajenje, izpostavljenost sevanju, psihotropna zdravila, virus mumpsa in visoka telesna aktivnost, nimajo večjega vpliva na nastanek raka jajčnikov, prav tako ne nadomestno hormonsko zdravljenje. Nekoliko večje tveganje se kaže pri ženskah s policističnimi ovariji, po prebolelih vnetjih jajčnikov ter pri endometriozni – pri slednji predvsem za nastanek endometrioidnega in svetloceličnega karcinoma jajčnikov.

Na drugi strani naj bi bilo v primerjavi z ženskami, ki niso rodile, pri ženskah, ki so rodile, tveganje za rak jajčnikov manjše za 40-60%. Vsak porod zmanjšuje tveganje za 16-22%, in to neodvisno od starosti pri prvem porodu. Splavi, bodisi umetno povzročeni ali spontani, na zmanjševanje tveganja ne vplivajo. Dojenje zmanjšuje tveganje le minimalno. Že dolgo je znano, da hormonski kontraceptivi

učinkovito zmanjšujejo tveganje za nastanek raka jajčnikov, po štiriletni uporabi za 40% in po dvanajstletni za 60%. Protektivni učinek se odraža tudi po prekinitvi jemanja. Pri ženski, ki ni rodila in je jemala oralne kontraceptive pet let, naj bi bilo tveganje za rak jajčnikov enako kot pri ženski, ki je rodila.

Pri ženskah z družinsko obremenjenostjo z rakom jajčnikov naj bi desetletno jemanje oralnih kontraceptivov zmanjšalo tveganje pod povprečje, ki sicer velja za splošno populacijo žensk. Pri ženskah z mutiranimi genoma BRCA 1 in 2 naj bi petletna uporaba oralnih kontraceptivov znižala tveganje za nastanek raka jajčnikov za 60%. Prav pri teh ženskah pa je pomembno povečana tudi ogroženost za nastanek raka dojke. Ker vprašanje o vplivu oralnih kontraceptivov na večje tveganje za nastanek raka dojke v tej skupini žensk še ni rešeno, pravkar zapisanih ugotovitev o protektivnem vplivu oralnih kontraceptivov pri ženskah z družinsko obremenjenostjo ali z mutiranim genom BRCA 1 ali 2 ne smemo razumeti kot priporočilo za uspešno in enostavno preprečevanje raka jajčnikov.

V mnogih nerandomiziranih raziskavah je bilo ugotovljeno, da operativna posega, kot sta ligiranje jajcevodov in histerektomija, prav tako zmanjšujeta tveganje za več kot 60%. Zaščitni učinek se odraža tudi do več kot dvajset let po operaciji. Kot kažejo najnovejše raziskave, utegneta vplivati na znižanje pogostosti raka jajčnikov tudi acetaminofen in sintetični retinoid fenretinid.

V družinski anamnezi ni bilo podatkov o raku jajčnikov, raku dojke ali drugih rakih.

Družinska obremenjenost z rakom jajčnikov je eden od najpomembnejših dejavnikov tveganja. Pri ženski, pri kateri je imela ena od sorodnic prve stopnje (mati, sestra, hči) rak jajčnikov, je tveganje za nastanek raka jajčnikov trikrat večje. Če je bližnjih sorodnic z rakom jajčnikov več, je tveganje še toliko večje. Podatek, da je v določeni družini za rakom jajčnikov zbolelo več žensk, predvsem sorodnic prvega reda, kaže na veliko verjetnost genske okvare – mutacije genov BRCA 1 in BRCA 2. Vendar pa družinska obremenjenost z rakom jajčnikov sama po sebi še ne pomeni prisotnosti mutacije genov BRCA 1 in BRCA 2 v določeni družini. Mutacije genov BRCA 1 in BRCA 2 so redke, odkrijemo jih le pri približno 5% bolnic. Vsi drugi primeri so lahko povezani z mutacijami danes neznanih genov, najverjetneje pa so sporadični. Tovrstna vprašanja bodo v prihodnosti vse pogostejša, pravilna interpretacija podatkov, ustrezni nasveti in napotitev v genetsko posvetovalnico pa zelo pomembni.

Tveganje za nastanek raka jajčnikov je največje pri ženskah z mutiranim genom BRCA 1 ali BRCA 2. Ogroženost, da bo nosilka mutiranega gena do 70. leta starosti zbolela zaradi raka jajčnikov, je med 16% in 65%: če gre za mutacijo gena BRCA 1, med 30% in 40%, če gre za mutacijo BRCA 2, pa 20%. Kako velika je ogroženost za rak jajčnikov v primeru mutacije genov BRCA 1 ali BRCA 2, najboljše ponazori podatek, ki smo ga že omenili – ogroženost med ženskami v splošni populaciji je le 1-2%.

Pri ženskah, starejših od 35 let in z velikim tveganjem za rak jajčnikov, bodisi zaradi zelo obremenilne družinske

anamneze ali mutiranih genov BRCA 1 ali 2, velja priporočilo, naj dvakrat na leto opravijo transvaginalni ultrazvok in določitev Ca 125, vse do profilaktične ooforektomije po zaključenem obdobju rojevanja. Vendar pa bo mogoče upravičenost priporočenega ravnanja dokončno ovrednotiti šele z izsledki prospektivnih raziskav. Te naj bi odgovorile na nekatera pomembna vprašanja, kot so prisotnost raka jajčnikov ob profilaktični ooforektomiji, pojavnost peritonealnega seroznega karcinoma, kvaliteta življenja in psihološki vplivi.

Pri ginekološkem pregledu in ultrazvočno je bil viden deloma soliden, deloma cističen tumor desnega jajčnika, velik 8 x 7 cm.

Najpomembnejši metodi za odkrivanje epitelnega raka jajčnikov sta, poleg ginekološkega pregleda, določevanje serumskega označevalca CA 125 in transvaginalni ultrazvok. Pomankljivost obeh metod je, da niti z določevanjem CA 125 niti s transvaginalnim ultrazvokom ne moremo zanesljivo ločiti zgodnjega raka jajčnikov od morebitnih benignih sprememb, še posebno ne pri premenopavzalnih bolnicah. Za končno diagnozo potrebujemo še dodatne preiskave oziroma postopke, najpogosteje laparoskopijo ali laparatomijo. Prav zaradi premajhne specifičnosti sta metodi neprimerni za odkrivanje raka jajčnikov v splošni populaciji. Pri postmenopavzalnih ženskah je zaradi prenehanja delovanja jajčnikov specifičnost obeh metod, vsake posebej ali skupaj, večja.

Vrednosti CA 125 so lahko zvišane tudi pri mnogih drugih boleznih, kot npr. pri jetrnih boleznih, miomih ali endometriozii, ob ovulaciji ali pri drugih rakih, zlasti tistih, ki se razširijo po peritoneju. Pri benignih boleznih so vrednosti CA 125 najpogosteje zvišane le zmerno (okrog 100 IE/ml ali le redko nekajkrat več) in so izven območja, najbolj značilnega za napredovali epitelni rak jajčnikov (1000 IE/ml ali več). Uporabnost določanja CA 125 pri odkrivanju zgodnjega raka jajčnikov omejuje tudi dejstvo, da je pri bolnicah s I. stadijem bolezni zvišan le pri manj kot polovici. Pri bolnicah z II., III. ali IV. stadijem bolezni je CA 125 zvišan kar pri devetih od desetih.

Transvaginalni ultrazvok omogoča v primerjavi z abdominalnim ultrazvokom lažjo morfološko oceno jajčnikov. Dopplerjev transvaginalni ultrazvok povečuje specifičnost običajnega transvaginalnega ultrazvoka in temelji na razlikah v izmerjenem krvnem pretoku skozi maligni oziroma benigni tumor jajčnikov. Uspešnost pri odkrivanju zgodnjega raka jajčnikov oziroma specifičnost povečamo s kombiniranjem obeh metod.

Kljub razvoju nekaterih neinvazivnih diagnostičnih metod ostaja diagnostična laparoskopija ključni poseg za potrditev raka jajčnikov. Laparoskopija omogoča natančen pregled jajčnikov in drugih organov v abdominalni votlini, oceno operabilnosti in citološko ter histološko potrditev in opredelitev raka jajčnikov. Ker poseg za bolnico ni tako obremenjujoč kot eksplorativna laparatomija, omogoča v kratkem času ustrezno in najprimernejše zdravljenje – z radikalno operacijo ali s citostatiki, v kolikor stanje ocenimo kot inoperabilno. Eksplorativna laparatomija ni in ne sme biti kirurški poseg za ugotavljanje in potrditev raka jajčnikov.

Laparoskopija postaja vse bolj priznana metoda za zdravljenje, tj. odstranjevanje benignih tumorjev jajčnikov. Čeprav ima metoda veliko prednosti, pa zahteva natančno in popolno predoperativno diagnostiko in izključitev vseh sumljivih tumorjev jajčnikov zaradi nevarnosti, da pri odstranjevanju v resnici malignega tumorja ne povzročimo diseminacije. Podatkov prospektivnih raziskav, ki bi odgovorile na vprašanje, kakšen je vpliv med operacijo povzročene diseminacije na preživetje, ni. Dokler teh podatkov nimamo, velja pri vseh nepričakovano odkritih malignih tumorjih pravilo čimprejšnje laparatomije, določitve stadija in ustrezno kirurško zdravljenje, vsaj v prvem tednu ali najkasneje dveh tednih po laparoskopiji. Nobenega dvoma ni, da pri laparoskopiji, pri kateri poškodujemo steno malignega tumorja, povzročimo kontaminacijo abdominalne votline z malignimi celicami in tako spremenimo stadij bolezni iz Ia v Ic. Pričakovano 5-letno preživetje za stadij Ia je 92%, za stadij Ic kar 10% manj, približno 82%. Če govorimo o tako resni bolezni, kot je rak jajčnikov, ne more biti dvoma, da je, vsaj dokler ne poznamo izsledkov prospektivnih raziskav, potrebna še posebna pozornost, natančna diagnostika in pravilno ukrepanje, brez škode za bolnico.

Pri laparatomiji je bil ugotovljen tumor desnih adneksov, ki je meril 11 x 8 x 3 cm in je ležal pred maternico, prekrit z vijugami ozkega in širokega črevesa. V trebušni votlini je bilo 500 ml ascitesa. Pri adheziozi je prišlo do poškodbe stene tumorja in do razlitja vsebine tumorja v trebušno votlino. Izvršena je bila desnostranska adneksotomija, ki sta ji sledili še levostranska adneksotomija in histerektomija. Omentum in slepič, ki sta bila makroskopsko brez zasevkov, nista bila odstranjena. Parietalni in visceralni peritonej zgornje trebušne votline sta bila brez vidnih zasevkov. Makroskopsko po operaciji v trebušni votlini ni bilo rezidualnega tumorja. Pooperativni potek je bil brez resnejših zapletov.

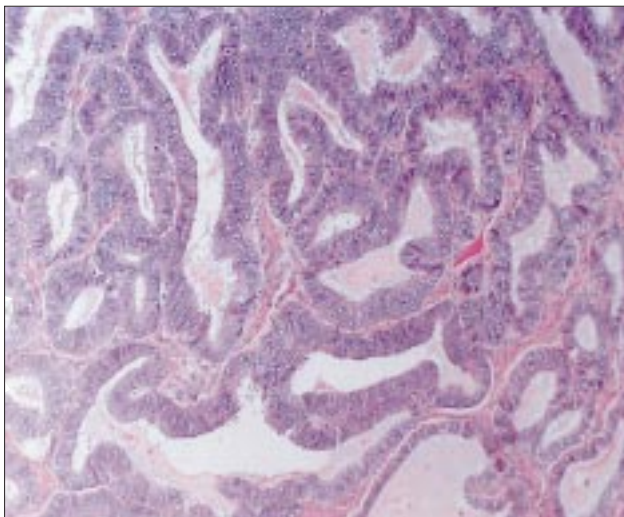
Laparatomija je še vedno najpomembnejši kirurški poseg pri bolnicah z rakom jajčnikov, saj omogoča potrditev diagnoze, opredelitev stadija in maksimalno zmanjševanje tumorskih mas. Kirurško zdravljenje je, glede na številne bolnice z že napredovalo boleznijo, najpogosteje obsežen poseg, ki zahteva sodelovanje izkušenega anesteziologa, ginekologa in abdominalnega kirurga. Uspešnost zdravljenja bolnic z rakom jajčnikov je v veliki meri odvisna od velikosti ostanka tumorja po operaciji, zato ni dvoma, da je izurjenost kirurške ekipe ključnega pomena. Kirurško zdravljenje raka jajčnikov ni primerno v ustanovah, kjer so tovrstni posegi redki in je zato izurjenost kirurške ekipe slaba, ter tam, kjer ni možnosti za histološki pregled odstranjenega tkiva že med samo operacijo.

Standardni kirurški poseg obsega odstranitev maternice z obojimi adneksi, apendektomijo in omentektomijo. Vprašanje sistematične nodenektomije, to je popolne odstranitve medeničnih in obaortnih bezgavk, še vedno ni dokončno rešeno. Zagotovo pa je treba že pri prvem kirurškem posegu odstraniti vse makroskopsko povečane bezgavke. Zaradi odstranitve vseh oziroma čim več tumorskih mas je pogosto treba odstraniti del črevesa, najpogosteje rektosigme. Dodatno zdravljenje je odvisno od

stadija bolezn, zato je operater dolžan natančno pregledati organe v celotni abdominalni votlini ter odvzeti ascites ali brise in tkivo za citološko oziroma histopatološko preiskavo. Prav tako je operater dolžan kasneje vse ugotovitve natančno zapisati. Najpomembnejše ugotovitve, ki vplivajo na določitev stadija, so količina ascitesa, metastaze po parietalnem in visceralnem peritoneju in prisotnost retroperitonealnih metastaz.

Glede na razširjenost bolezn rak jajčnikov razdelimo v štiri stadije, od I do IV. Stadij I pomeni bolezen v najbolj zgodnji obliki, stadij IV pa bolezen v najbolj razširjeni obliki. Določitev stadija raka jajčnikov je, v nasprotju z drugimi raki rodil, vedno le kirurška. Uporabljamo klasifikacijo Mednarodnega združenja za ginekološko onkologijo (FIGO). Poenostavljeno: o stadiju I govorimo, ko odkrijemo maligni tumor enega ali obeh jajčnikov, z rupturo kapsule in/ali z malignimi celicami v ascitesu ali izpirku trebušne votline. Stadij II: maligni tumor jajčnikov z vraščanjem v maternico ali jajcevote ali organe male medenice. O stadiju III govorimo, ko odkrijemo maligni tumor jajčnikov izven male medenice, po visceralnem ali parietalnem peritoneju zgornje trebušne votline, na površini jeter ali v retroperitonealnih bezgavkah. Za stadij IV so značilne oddaljene metastaze: maligne celice v plevralnem izlivu in/ali parenhimske jetrne metastaze in/ali metastaze v drugih organih.

Dokončni histopatološki izvid je govoril za dobro diferencirani endometrioidni adenokarcinom desnega jajčnika (slika 1).



Slika 1. Endometrioidni karcinom jajčnika. Tumor je podoben karcinomom, ki vzniknejo v endometriju, in je dobro diferenciran, saj tvori jasne žlezne strukture brez solidnih področij.

Epitelni tumorji jajčnikov so lahko benigni, mejno maligni (borderline) ali maligni. Glede na histološki tip ločimo serozne, mucinozne, endometrioidne in svetlocelične tumorje, Brennerjev tumor ter mešane oblike. Vsi ti tumorji so lahko bodisi benigni, mejno maligni ali maligni, med malignimi pa sta še kategoriji nediferenciranih (anaplastičnih) in neklasificiranih tumorjev.

Najpogostejši maligni epitelni raki jajčnikov so serozni tumorji z deležem 75-80%, mucinoznih je okrog 10%, toliko je tudi endometriodnih tumorjev. Drugi tumorji so redki.

Stopnja malignosti (gradus) je pomemben prognostični dejavnik, pri čemer so dobro diferencirani tumorji prognostično ugodnejši kot slabo diferencirani, ki so prognostično najmanj ugodni. Petletno preživetje bolnic s stadijem I ali II in dobro diferenciranim epitelnim rakom jajčnikov je 87%. V primeru zmerno diferenciranega tumorja je petletno preživetje bolnic z enakim stadijem 70%, v primeru slabo diferenciranega tumorja pa le 64%. Petletno preživetje bolnic s stadijem III ali IV in dobro diferenciranim epitelnim rakom je 38%, v primeru zmerno diferenciranega tumorja 25% in v primeru slabo diferenciranega tumorja le 19%.

Razširjenost bolezn je bila, zaradi neizvršene omentektomije, ocenjena kot najverjetneje stadij Ic. Na ginekološko-onkološkem konziliju je bilo dogovorjeno nadaljevanje zdravljenja s citostatiki.

Čeprav je primarno zdravljenje raka jajčnikov kirurško, je nadaljevanje zdravljenja s citostatiki tista oblika zdravljenja, ki nudi največje možnosti ozdravitve in najboljše preživetje bolnic. Sodelovanje internistov-onkologov je zato pri načrtovanju in vodenju sistemskega zdravljenja ključnega pomena. Prvi podatki o uspešnem zdravljenju napredovalnega raka jajčnikov s citostatiki so bili objavljeni že leta 1952. V vseh teh letih so se za zdravljenje uporabljali številni citostatiki, najprej posamično v obliki monoterapije, kasneje pa v mnogo bolj upešnih kombinacijah kot polikemoterapija. Leto 1976 je bilo pomembno zaradi prvih poročil o veliki učinkovitosti preparatov platine, ki se uspešno uporabljajo še danes. Kombinacija zdravljenja z najnovjšim citostatikom paklitakselom in s preparati platine velja danes za najuspešnejšo in se priporoča kot standardno zdravljenje.

Bolnice s I. stadijem dobro diferenciranega raka jajčnikov brez rupture kapsule in brez ascitesa so deležne le kirurškega zdravljenja. Pri vseh drugih bolnicah s stadijem I brez rupture kapsule ali ascitesa, torej pri tistih z zmerno ali slabo diferenciranim rakom, priporočamo nadaljevanje zdravljenja s tremi krogi citostatikov v štiritedenskih intervalih. Vse bolnice s stadijem I in z ascitesom ali z rupturo kapsule tumorja, ne glede na diferenciranost tumorja, kakor tudi vse bolnice z II., III. ali IV. stadijem bolezn, so deležne šestih krogov zdravljenja s citostatiki. Zelo pomemben dejavnik, ki vpliva na učinkovitost zdravljenja s citostatiki, je pričetek kemoterapije: z njo moramo začeti 10. do 14. dan, najkasneje pa 21. dan po kirurškem posegu.

Obsevanje pri zdravljenju raka jajčnikov ne sodi med standardna zdravljenja, pač pa ga uporabljamo za zmanjševanje simptomov bolezn.

Po šestih krogih zdravljenja s citostatiki je bila izvršena relaparatomija z omentektomijo, apendektomijo in pelvično nodektomijo. Citološki in histološki izvidi so bili negativni. Bolnica je hodila na redne ginekološke preglede, znamenj za ponovitev bolezn ni bilo.

Tako imenovanim "second-look" operacijam, ki jih izvršimo pri bolnicah z rakom jajčnikov brez klinično ugotovljenih znamenj bolezni po končanem citostatskem zdravljenju, so še pred nedavnim pripisovali velik pomen. Prve takšne operacije so pri bolnicah z malignimi ginekološkimi tumorji izvajali že leta 1961, pri bolnicah z rakom jajčnikov pa se je poseg uveljavil kot del že vnaprej predvidenih postopkov po primarnem zdravljenju šele 20 let kasneje. Sprva je šlo za laparatomije, kasneje pa so jih nadomestile "second-look" laparoskopije. Zaradi uvajanja tumorskih označevalcev, kot je CA 125, s katerim uspešno spremljamo bolezen, in zaradi spoznanja, da s tovrstnimi operacijami ne pridobimo nič, gotovo pa za bolnico pomenijo dodatno obremenitev, se danes "second-look" operacije izvajajo le še v sklopu dobro načrtovanih raziskav, in še to le v primeru, ko ugotovitve takega posega ključno vplivajo na uporabo novih zdravil ali novih načinov zdravljenja.

Ko govorimo o zdravljenju raka jajčnikov, je potrebno omeniti pomen t.i. intervalne zmanjševalne operacije in vprašanje neoadjuvantne kemoterapije.

Intervalna zmanjševalna operacija je kirurški poseg, pri katerem dodatno odstranimo tumorske mase pri bolnici, pri kateri primarna operacija ni bila radikalna in ki je bila nato zdravljena s citostatiki. Mnenja o smiselnosti tovrstnega kirurškega posega, ki ga nekateri izvedejo že po dveh ali treh krogih citostatskega zdravljenja, drugi pa šele po končanem citostatskem zdravljenju, so še vedno deljena.

Prav tako ostaja še neodgovorjeno vprašanje o smiselnosti uprabe citostatikov pred primarnim kirurškim posegom (t.i. neoadjuvantna kemoterapija) pri bolnicah z zelo raširjenim rakom jajčnikov, pri katerih zaradi slabega splošnega stanja in razširjenosti bolezni radikalnejšega posega ni mogoče izvesti. Zagovorniki neoadjuvantnega sistemskega zdravljenja trdijo, da je zdravljenje z dvema ali tremi krogi citostatikov (t.i. citoreduktivna kemoterapija) učinkovitejše kot takojšnja neradikalna operacija z velikim ostankom tumorskega tkiva. Večjo učinkovitost citoreduktivne kemoterapije v primerjavi z neradikalno operacijo so potrdili le v eni do sedaj končani raziskavi. Druge raziskave še potekajo.

Prva tri leta po končanem kirurškem in citostatskem zdravljenju priporočamo bolnicam kontrolne preglede na štiri mesece, kasneje na pol leta in po petih letih enkrat letno. Pri vsakem pregledu poleg anamneze, splošnega pregleda, ginekološkega vaginalnega in rektalnega pregleda odvezamo tudi kri za določitev CA 125.

Osem let po prvem zdravljenju je bilo ugotovljeno prvo povišanje CA 125, zato je bila bolnica naročena na kontrolni pregled. Pri ginekološkem in ultrazvočnem pregledu smo takrat, že čez dva meseca, v mali medenici odkrili grčast tumor (slika 2). Sledila je ponovna laparatomija in odstranitev recidivnega tumorja z delom širokega črevesa. Bolnica je ponovno pričela s sistemskim zdravljenjem. Na zadnjem kontrolnem pregledu pred dvema meseca, deset let po prvem zdravljenju in dve leti po obnovitvi bolezni, pri bolnici ni bilo znamenj bolezni.

Ponovitev bolezni je pogosta pri bolnicah z napredovalim rakom in ne tako redka pri bolnicah z zgodnjim rakom jajčnikov, še mnogo let po uspešnem prvem zdravljenju. Pri



Slika 2. Recidiv raka jajčnikov za krnom vagine – abdominalni ultrazvok.

bolnicah, pri katerih je bilo prvo zdravljenje uspešno in znamenj bolezni po končanem zdravljenju ni bilo, od prvega zdravljenja pa je minilo vsaj šest mesecev, lahko pričakujemo, da bomo z dodatnim zdravljenjem bolezni ponovno zazdravili. Zato so ob naraščajočih vrednostih CA 125 smiselne dodatne preiskave. Obnovev raka jajčnikov najpogosteje ugotovimo v abdominalni votlini, zato je osnovna preiskava v tem primeru ultrazvočna preiskava abdominalna.

Kirurška odstranitev recidivnega tumorja je indicirana pri bolnicah z lokalno zamejenimi tumorji brez ascitesa ali peritonealne karcinoze. Izsledki nerandomiziranih raziskav kažejo, da kirurško zmanjšanje recidivnega tumorja (sekundarna citoredukcija) pred ponovnim zdravljenjem s citostatiki izboljša preživetje bolnic, vendar le, če je tumor občutljiv na citostatike, če je prišlo do obnovev bolezni po 12 mesecih ali več in če uspešno odstranimo vse makroskopsko vidne tumorje.

Daljši kot je interval med končanim prvim zdravljenjem in obnovitvijo bolezni, večjo učinkovitost lahko pričakujemo od ponovnega zdravljenja s citostatiki. Pri bolnicah, pri katerih je bilo zdravljenje s preparati platine že učinkovito, najpogosteje ponovno uporabimo te preparate, pogosto samostojno, včasih pa v kombinaciji z drugimi citostatiki. Če se vrednosti CA 125 normalizirajo, lahko upravičeno upamo, da je bilo sekundarno zdravljenje uspešno. Kontroliranje bolnic z ginekološkimi pregledi in določanjem CA 125 je po ponovnem zdravljenju enako kot po prvem.

SKLEP

- Zaradi prenizke specifičnosti in pozitivne napovedne vrednosti obstoječih presejalnih metod presejanje zaradi raka jajčnikov v splošni populaciji ni uspešno.
- Zdravniki moramo biti pozorni na anamnezo in odkriti ženske, pri katerih je tveganje za rak jajčnikov večje. Ginekološki pregled, transvaginalni ultrazvok in določanje CA 125 v rednih časovnih presledkih so priporočljivi pri ženskah z velikim tveganjem.

- Nujno je čim bolj zgodnje odkrivanje sprememb pri vseh ženskah z visokim tveganjem in pri vseh tistih s sumljivimi spremembami in simptomi.
- Pravilno prvo zdravljenje bolnic z rakom jajčnikov mora temeljiti na natančno določenem stadiju bolezni in timskem pristopu. Le tako lahko bolnicam zagotovimo največ možnosti ozdravitve.
- Redni in pravilni kontrolni pregledi omogočajo hitro ugotovitev ponovne bolezni in zvečajo možnost uspešne zazdravitve ali celo ozdravitve.

Literatura:

1. Hensley ML, Castiel M, Robson ME. Screening for ovarian cancer: What we know, what we need to know. *Oncology* 2000; 11:1601-7.
2. Holschneider CH, Berek JS. Ovarian cancer epidemiology, biology, and prognostic factors. *Semin Surg Oncol* 2000; 19:3-10.
3. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement. Ovarian cancer: screening, treatment and follow-up. *Gynecol Oncol* 1994; 141:231-3.
4. Marsden DE, Friedlander M, Hacker NF. Current management of epithelial ovarian carcinoma: A Review. *Semin Surg Oncol* 2000; 19:11-19.
5. Trope C, Piccart MJ, Stuart G, et al: Improved survival with paclitaxel-cisplatin compared with cyclophosphamide-cisplatin in advanced ovarian cancer after a median follow up of 39 months: update of the EORTC, NOCOVA, NCIC, Scottish intergroup study. *Int J Gynecol Cancer* 1999; 9(Suppl 1):57.
6. Grabrick DM, Hartmann LC, Cerhan JR, et al: Risk of breast cancer with oral contraceptive use in women with a family history of breast cancer. *JAMA* 2000; 284:1791-8.