

МЕТОДЕ СКРИНИНГА МАЛИГНИХ ТУМОРА ЈАЈНИКА КОД ОДРАСЛИХ ЖЕНА

Вера МИЛЕНКОВИЋ, Радмила СПАРИЋ, Јасмина АТАНАЦКОВИЋ

Институт за гинекологију и акушерство, Клинички центар Србије, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ

Стопа смртности од карцинома јајника је висока и поред примене савремених метода лечења. У тренутку постављања дијагнозе код највећег броја болесница болест је већ у узнапредовалом стадијуму, а тада је прогноза веома лоша и не зависи од хистолошког типа тумора. Будући да не постоје јасно дефинисане премалигне лезије за карцином јајника, циљ скрининга је откривање болести у раној, асимптоматској фази. Стратегија скрининга карцинома јајника, међутим, није дефинисана, те се још не препоручује његова рутинска примена код опште популације. Примена скрининга је ограничена само на особе са високим ризиком за настанак карцинома и на болеснице које добровољно учествују у научноистраживачким пројектима из ове области, те су потребне даље опсежне студије које би јасно дефинисале улогу појединих метода скрининга.

Кључне речи: карцином оваријума, скрининг

УВОД

Методе скрининга које су везане за малигне болести углавном се заснивају на откривању одређених показатеља о постојању тумора. Показатељ тумора је било који ентитет који указује на присуство канцера у организму. Малигни тумори јајника су, после малигнух тумора дојке, други по учесталости код жена, са стопом смртности која је већа од збирне стопе смртности код малигнух тумора грлића и тела материце [1]. У тренутку постављања дијагнозе код 70-75% болесница болест је већ у узнапредовалом стадијуму, што је главни узрок високе стопе смртности [1-3]. Будући да не постоје јасно дефинисане премалигне лезије за карцином јајника, смањење морталитета би се, теоретски, могло постићи откривањем болести у раној, асимптоматској фази [4-8].

У литератури су мишљења о практичном значају скрининга малигнух тумора јајника у општој популацији контроверзна. Неки аутори сматрају да ниједан од предложених тестова или комбинације тестова нису довољно ефикасни у примени скрининга код болесница код којих нема симптома болести из популације са ниским ризиком за настанак малигнух тумора јајника [1, 2]. Малигни тумори јајника код популације са високим ризиком за настанак карцинома (болеснице са мутацијом гена *BRCA1* или *BRCA2*) чине 5-10% свих малигнух тумора оваријума [1]. Још нема доказа да примена скрининга помаже раном откривању малигнух тумора јајника у овој ризичној групи [1]. Можда редовном применом скрининга код ове популације 90% испитаница које би евентуално добиле карцином јајника не би било обухваћено скринингом [1, 9]. Уколико би се скрининг примењивао код постменопаузних жена старијих од 50 година, скринингом би било обухваћено 80% испитаница које ће добити карцином оваријума [5].

Позитивни резултати скрининга захтевају и даље примену инвазивних хируршких процедура (лапаротомију или лапароскопију). С обзиром на ризике и инвазивност ових процедура, скрининг-тест који би се користио у општој популацији морао би има-

ти специфичност од 99,6% и сензитивност од најмање 80%, те би било 10 инвазивних процедура за један случај дијагностикованог карцинома јајника [5, 10]. Најбољи резултати методе скрининга постигнути су у Енглеској, где се у оквиру три-четири лапаротомије индиковане позитивним резултатима скрининга дијагностикује један случај карцинома оваријума [11].

Велика мултицентрична студија (*The United Kingdom Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening – UKC-TOCS*) је започета у Енглеској 2001. године, а њени резултати ће бити објављени 2012. године. Овом студијом је предвиђено да се испита 200.000 постменопаузних жена старијих од 50 година, које су подељене у једну контролну групу и две групе испитаница које су подвргнуте примени скрининга [12-14].

Већина аутора предлаже примену скрининга само код особа са високим ризиком за настанак обољења и код болесница које добровољно учествују у научноистраживачким пројектима из ове области [5, 6, 13, 15]. Један од разлога за овакво мишљење је и морбидитет узрокован применом непотребних хируршких интервенција које су индиковане лажним позитивним резултатима скрининга [7].

МЕТОДЕ СКРИНИНГА МАЛИГНИХ ТУМОРА ЈАЈНИКА КОД ОДРАСЛИХ ЖЕНА

Најзначајнији сегменти скрининга малигнух тумора јајника код одраслих жена су испитивање биохемијских, васкуларних и морфолошких показатеља постојања тумора, као и генетско тестирање.

СА 125 је антиген који потиче од фетусног целомског и амнионског епитела [16]. Код одрасле особе налази се у свим ткивима која су настала од целомског епитела (мезотелијумске ћелије плеуре, перикарда и перитонеума), као и епитела Милерових (*Müller*) канала (епители тубе утерине, ендоцервикалног канала и ендометријума) [17, 18]. Сматра се да се генски локус за његову синтезу налази у близини локуса гена *BRCA1*, чија мутација може да доведе до настан-

ка малигних тумора дојке и јајника [16]. Биолошки полуживот овог показатеља је четири и по дана [12]. Горња граница нормалних вредности СА 125 у серуму је 35 U/ml. Будући да су вредности СА 125 код жена у постменопаузи и након хистеректомије нешто ниже у односу на општу популацију, неки аутори препоручују да се одреди нижа гранична вредност СА 125 за ову популацију [12, 19].

Идеја о коришћењу СА 125 у скринингу малигних тумора јајника потекла је јер се уочило да су код великог броја болесница са туморима епитела оваријума вредности СА 125 у серуму изнад граница нормалних [6, 16]. Вредности СА 125 могу бити повећане и у претклиничкој, асимптоматској фази болести, чак до пет година пре јављања клиничких показатеља малигнитета [18, 20]. Мала специфичност СА 125 као појединачног скрининг-теста за утврђивање тумора епитела оваријума објашњава се чињеницом да су вредности овог показатеља повећане и код других карцинома (панкреаса, дојке, мокраћне бешике, плућа, јетре), код одређених бенигних обољења (миома утеруса, ендометриозе, аденомиозе, пелвичних запаљењских обољења, цирозе јетре, панкреатитиса, реналне инсуфицијенције, туберкулозе), као и у одређеним физиолошким стањима (трудноћа, пурперијум и за време менструације) и после хируршких интервенција у перитонеумској шупљини [1, 6, 10, 16-18, 21]. Вредности СА 125 у серуму су повећане и код болесница које су подвргнуте фертилизацији *in vitro* (четрнаестог дана након ембриотрансфера), код успешне имплантације [17]. Такође, вредности нивоа СА 125 у серуму је у опсегу нормалних вредности код 50% болесница код којих је болест у раном стадијуму и код 20-25% болесница код којих је малигна болест у узнапредовалом стадијуму [1, 16].

Специфичност теста се може повећати његовим комбиновањем са ултразвучним прегледом мале карлице и дефинисањем популације са високим ризиком за настанак обољења (болеснице у постменопаузи). Према подацима проспективне студије спроведене у Енглеској на 22.000 постменопаузних болесница, комбинована примена СА 125 и ултразвучка довела је до специфичности скрининга од 99,8% и сензитивности од 78,6% [22]. Ова студија је такође показала дуже просечно преживљавање у групи болесница оболелих од карцинома оваријума које су биле обухваћене скринингом у односу на испитанице контролне групе. Комбиновањем већег броја параметара повећава се специфичност скрининга.

Серијска одређивања вредности СА 125 код постменопаузних жена показују непромењене или смањене вредности, док код болесница са карциномом јајника показују тренд пораста. На основу наведених података, предложени су и алгоритми који комбинују старост болесница, промене вредности СА 125 и апсолутне вредности СА 125 за израчунавање ризика за настанак карцинома оваријума [6, 7].

Повећање сензитивности скрининга се може постићи и коришћењем додатних серумских показатеља. Поједини хистолошки типови карцинома су ређе праћени повећаним вредностима СА 125; код муцинозних карцинома оваријума чешће је повећана вредност СА 19-9 [18].

Међу комплементарним биохемијским показатељима најзначајнији су: СА 72-4 (*tumor-associated glycoprotein 72 – TAG 72*), гликопротеински површински антиген, који се налази у серуму болесника са карциномиом колоне, желуца и јајника; М-CSF (*serum macrophage-colony stimulating factor*), фактор стимулације макрофагних колонија, цитокин који продукује нормални, али и неопластично измењени епител оваријума; OVX1 (*monoclonal antibody OVX1*) – моноклонско антитело које препознаје антигене детерминанте који се налазе у карциномима дојке и јајника [9, 16, 18]. СА 72-4 се најчешће користи као показатељ присуства карцинома желуца, али су повећане вредности у серуму (>3,8 U/ml) утврђене код 70,7% болесница код којих је дијагностикован карцином оваријума, независно од хистолошког типа [18].

Објављен је велики број студија које су испитивале значај употребе већег броја других показатеља постојања тумора. У студији Воласа (*Woolas*) и сарадника [20], налаз повећаних вредности СА 125, СА 72-4, СА 19-9 и СА 15-3 је патогномичан за присуство малигне болести. Исти аутори су показали да су нивои СА 15-3 у границама референтних вредности код свих болесница са бенигним туморима оваријума [20]. Такође, вредности СА 15-3 могу бити повећане и код болесница са бенигим обољењима дојке, као и код особа оболелих од примарних малигних тумора дојке, плућа, простате и јајника, али и код болесника код којих малигна болест метастазира [21].

Коришћење великог броја показатеља постојања тумора може бити корисно у диференцијалној дијагностици примарних тумора оваријума, у односу на друге интраабдоменске малигне туморе. Једема (*Yedema*) и сарадници [23] наводе да количник СА 125 и CEA мањи од 20:1 указује на могуће гастроинтестинално порекло тумора.

Постоји још много других супстанци које би могле бити потенцијални показатељи постојања тумора, али се њихова употреба у ту сврху и даље истражује [7, 17]. Једна од њих је лизофосфорна киселина, чије су вредности, према резултатима неких пилот-студија, биле повећане код 90% испитаница са карциномом јајника стадијума I према класификацији FIGO (Међународне федерације за гинекологију и опстетрицију) и код 100% испитаница са карциномом јајника стадијума II, III или IV према FIGO [6, 9]. Лизофосфорна киселина стимулише пролиферацију канцерских ћелија, интрацелулно ослобађање калцијума и активацију ензима. Пронађена је и у асцитесу код болесница оболелих од карцинома оваријума. У будућности би требало спровести веће студије које би потврдиле употребну вредност лизофосфорне киселине у овој области [11].

Циљ ултразвучног скрининга је откривање раних анатомских промена јајника које прате карциногенезу. Овај преглед обухвата процену морфологије и величине оба јајника, зависно од животне доби. Одсуство цикличних физиолошких промена јајника код жена у постменопаузи повећава специфичност ове методе у односу на жене друге старосне доби. Већина протокола скрининга користи бодовне системе засноване на одређивању волумена и општег изгледа оваријума и комплексности тумора (структура зидо-

ва цисти, број субјединица, дебљина интерцистних преграда, ехогеност садржаја, присуство папиларних израштаја) [24-26]. Волумен оваријума се израчунава према формули за запремину елипсе, а горња граница нормалних вредности за жене у пременопаузи је 20 cm^3 , односно 10 cm^3 за жене у постменопаузи [11, 25, 26]. Препоручује се да се уради трансвагинални ултразвучни преглед, с обзиром на информативнији налаз који се добија применом ове методе. Недостаци ове методе су велики број лажних позитивних налаза (који се може смањити применом колор доплера) и немогућност откривања примарних перитонеумских малигнух тумора и карцинома јајника у раним стадијумима болести, када је волумен јајника и даље нормалан [9, 25]. Када је у питању оптимални временски интервал између сукцесивних скрининга, препоручује се период од шест месеци [25]. Учесталост скрининга може бити дефинисана једнообразно за све жене које су укључене у програм скрининга или прилагођена свакој болесници понаособ, у зависности од индивидуалног ризика за настањак обољења [9].

Неки аутори предлажу примену комјутеризоване томографије и нуклеарне магнетне резонанције, СА 125 или комбинацију већег броја биохемијских показатеља. Већина скрининг-програма подразумева контролни трансвагинални ултразвучни преглед од четири до шест недеља после првог прегледа уколико се уочи било каква патолошка промена. У случају сталног спровођења прегледа ултразвуком, уводе се и комплементарни тестови, као што су СА 125 и колор доплер [11].

Неоваскуларизација је феномен који увек прати раст малигнух тумора. Тумори који брзо расту садрже велики број новоформираних крвних судова који имају слабије развијену глатку мускулатуру у мишићном слоју зида крвног суда, што узрокује нижу резистенцију него у крвним судовима бенигнух тумора оваријума. Применом колор доплер технике могуће је диференцирати бенигне туморе од малигнух тумора јајника. Патолошка ангиогенеза се открива применом колор доплера чак и код карцинома јајника који су инкапсулирани [26]. Ова техника се може користити као почетни скрининг-тест у комбинацији са трансвагиналним ултразвучним прегледом или као допунски тест након ненормалног налаза после стандардног прегледа ултразвуком [11]. Разлике у сензитивности резултата налаза добијених употребом различитих ултразвучних апарата отежавају прецизно одређивање опсега референтних вредности.

Више од 80% породица у којима су два члана или више чланова оболели од карцинома оваријума или пременопаузног карцинома дојке вероватно су носиоци мутације гена *BRCA1* на хромозому 17. Жене са мутацијом *BRCA1* или *BRCA2* гена носе 10 пута већи ризик (80%) за настањак карцинома дојке у односу на општу популацију (8%). Ризик настанка карцинома јајника је 45%, односно 25% за носиоце мутације гена *BRCA1* и *BRCA2*.

Ове генске мутације се јављају код мање од 10% болесника било са карциномом јајника или дојке. Препоручује се да се овој врсти испитивања подвргну болеснице чије су рођаке првостепеног сродства обо-

леле од карцинома оваријума или пременопаузног карцинома дојке. Ово омогућава да се са вероватноћом од 65% идентификују мутације. У идеалној ситуацији требало би прво афициране чланове породице подвргнути генском испитивању [11]. Висока цена наведених тестова, нажалост, ограничава њихову масовну употребу у клиничкој пракси [15].

ЗАКЉУЧАК

Веома значајна стратегија у борби против малигнух тумора је скрининг примењен у популацији код којих се нису јавили симптоми обољења, како би се на време открила премалигна стања и рани стадијуми малигне болести. Може се рећи да је примена масивног скрининг-програма у појединим земљама довела до значајног смањења смртности од карцинома грлића материце.

Насупрот томе, карцином јајника је болест која се обично дијагностикује у узнапредовалом стадијуму, а тада је прогноза веома лоша. Стопа преживљавања је мала код болесница код којих је дијагноза постављена у узнапредовалом стадијуму болести, независно од хистолошког типа тумора. Стратегија скрининга карцинома оваријума још није дефинисана, упркос веома дугој фази без симптома обољења у развоју ове болести. Потребно је даље спроводити опсежне студије из ове области које би јасно одредиле улогу појединих метода скрининга, као и интервале скрининга. Резултати великих студија из ове области које су објављене у последње две године показали су да се може очекивати позитиван утицај скрининга на стопу морталитета од малигнух тумора оваријума у будућности.

ЛИТЕРАТУРА

1. American College of Obstetricians and Gynecologists. The role of the generalist obstetrician-gynecologist in the early detection of ovarian cancer. ACOG Committee Opinion No. 280. *Obstet Gynecol* 2002; 100:1413-6.
2. Kesić V. Ovarian cancer: screening and prevention. *Jugosl Ginekol Perinat* 2000; 35:81-5.
3. Atanacković J, Milenković S. Pathology of malignant ovarian tumours. *Jugosl Ginekol Perinat* 2000; 35:86-8.
4. Milenković V, Sparić R, Dokić M, Petković S, Atanacković J. Ovarian cancer after in vitro fertilization. *Srp Arh Celok Lek* 2004; 132(9-10):331-3.
5. MacDonald ND, Jacobs IJ. Is there a place for screening in ovarian cancer? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1999; 82:155-7.
6. Paley PJ. Screening for the major malignancies affecting women: Current guidelines. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184:1021-30.
7. Menon U, Jacobs IJ. Ovarian cancer screening in the general population: current status. *Int J Gynecol Cancer* 2001; 11(1):3-6.
8. Milenković V, Petković S, Pantović S, et al. Surgical treatment of ovarian carcinoma at the Institute for Gynecology and Obstetrics, Clinical Center of Serbia in the period 1995-1999. *Jugosl Ginekol Perinat* 2000; 35:89-92.
9. Urban N. Specific keynote: Ovarian cancer risk assessment and potential for early detection. *Gynecol Oncol* 2003; 88:S75-9.
10. Bilgin T, Karabay A, Dolar E, Develioglu OH. Peritoneal tuberculosis with pelvic abdominal mass, ascites and elevated Ca 125 mimicking advanced ovarian carcinoma: A series of 10 cases. *Int J Gynecol Cancer* 2001; 11:290-4.
11. Symonds IM. Screening for gynecological conditions. *Current Obstetrics & Gynaecology* 2004; 14:44-51.

12. Menon U, Jacobs I. Screening for ovarian cancer. *Best Pract Res Clin Obstet and Gynaecol* 2002; 16:469-82.
13. Valentin L. Transvaginal sonography in gynaecology. *Reviews in Gynaecological Practice* 2003; 4:50-7.
14. <http://www.ukctocs.org.uk>.
15. Taylor KJW, Schwartz PE. Cancer screening in a high risk population: A clinical trial. *Ultrasound Med Biol* 2001; 27:461-6.
16. Verheijen RHM, von Mensdorff-Pouilly S, van Kamp GJ, Kenemans P. CA 125: fundamental and clinical aspects. *Cancer Biology* 1999; 9:117-24.
17. Whitehouse C, Solomon E. Current status of the molecular characterization of the ovarian cancer antigen CA 125 and implications for its use in clinical screening. *Gynecol Oncol* 2003; 88: S152-7.
18. Gadduci A, Cosio S, Carpi A, Nicolini A, Geazzani AR. Serum tumor markers in the management of ovarian, endometrial and cervical cancer. *Biomed Pharmacother* 2003; 58:24-38.
19. Bon GG, Kenemans P, Verstraeten R, van Kamp JG, Hilgers J. Serum tumor marker immunoassays in gynecologic oncology: establishment of reference values. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174:107-14.
20. Woolas RP, Oram DH, Jeyrajah AR, Bast RC, Jacobs IJ. Ovarian cancer identified through screening with serum markers but not by pelvic imaging. *Int J Gynecol Cancer* 1999; 9:497-501.
21. Đurđević S, Đurđević J. Tumorski markeri u ginekološkoj onkologiji. Beograd: Društvo medicinskih biohemičara Jugoslavije; 1998.
22. Jacobs I, Davies AP, Bridges J, et al. Prevalence screening for ovarian cancer in postmenopausal women by CA 125 measurement and ultrasonography. *BMJ* 1993; 306:1030-4.
23. Yedema CA, Kenemans P, Wobbes T, et al. Use of serum markers in the differential diagnosis between ovarian and colorectal adenocarcinomas. *Tumor Biol* 1992; 13:18-26.
24. Alcázar JL, Mercé LT, Laparte C, Jurado M, López-García G. A new scoring system to differentiate benign from malignant adnexal masses. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188:685-92.
25. Van Nagell JR Jr, DePriest PD, Reedy MB, et al. The efficacy of transvaginal sonographic screening in asymptomatic women at risk for ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2000; 77:350-6.
26. Kurjak A, Kuprešić S, Sparac V, Prka M, Bekavac I. The detection of stage I ovarian cancer by three-dimensional sonography and power Doppler. *Gynecol Oncol* 2003; 90:258-64.

SCREENING METHODS OF OVARIAN CANCER IN ADULTS

Vera MILENKOVIĆ, Radmila SPARIĆ, Jasmina ATANACKOVIĆ

Institute of Gynecology and Obstetrics, Clinical Centre of Serbia, Belgrade

ABSTRACT

Ovarian cancer is associated with high mortality rate which has improved a little despite therapeutic advances. It causes more deaths than combined cervical and uterine cancer. High mortality is believed to be a direct result of already advanced stage at the time of diagnosis. Survival is excellent in case of early stage disease but poor in late stage disease, regardless of histology. The goal of screening for ovarian cancer is restricted to detection of asymptomatic early stage disease, as precursor lesions of ovarian cancer have not been identified. At present, there is no reliable method of ovarian cancer screening which has been shown to reduce mortality from ovarian cancer. Therefore, routine screening of women in general popula-

tion can not be currently advised. Screening should be limited to high-risk population and subjects participating in research projects as long as the results of current studies are available.

Key words: ovarian cancer, screening

Vera MILENKOVIĆ
 Institut za ginekologiju i akušerstvo
 Klinički centar Srbije
 Višegradska 26, 11000 Beograd
 Tel: 011 361 5592
 Faks: 011 361 5603
 E-mail: radmila@tesla.rcub.bg.ac.yu