

KARCINOM JAJNIKA – PROBIR I DIJAGNOZA

JOSIP MARIĆ, MARKO KLARIĆ i BORIS BAČIĆ¹

*Klinički bolnički centar Rijeka, Klinika za ginekologiju i porodništvo i
¹Klinički bolnički centar Split, Klinika za ginekologiju i porodništvo, Split, Hrvatska*

Usprkos razvoju ginekološke onkologije karcinom jajnika se i dalje otkriva vrlo kasno, odnosno u uznapredovalim stadijima, što uzrokuje nepovoljan ishod ove bolesti. Patogeneza kao i svi čimbenici rizika za razvoj bolesti nisu do kraja poznati, a često nespecifična klinička slika onemogućava pravodobnu dijagnozu u ranijim stadijima pri čemu važnu ulogu u prepoznavanju bolesti imaju liječnici, ali i pacijenti. Cilj ovoga rada je prikazati dosadašnje spoznaje o probiru i dijagnozi karcinoma jajnika s posebnim naglaskom na ulogu ultrazvuka u prepoznavanju ove bolesti te posljedičnom usmjeravanju pacijentica u odgovarajuće ustanove radi daljnjeg liječenja.

Ključne riječi: karcinom jajnika, ultrazvuk, probir, čimbenici rizika, dijagnoza

Adresa za dopisivanje: Josip Marić, dr. med.
 Klinički bolnički centar Rijeka
 Klinika za ginekologiju i porodništvo
 Krešimirova 42
 51000 Rijeka, Hrvatska
 E-pošta: josip.maric@uniri.hr

UVOD

Karcinomi jajnika predstavljaju približno 3-5 % svih karcinoma žena te su peti uzročnici smrti među ženama i vodeći uzročnik smrti žena od karcinoma ginekološkog sustava (1). Nedavno je predložena podjela karcinoma jajnika u dva tipa (oblika) s obzirom na njihovu različitu patogenezu i klinički tijek bolesti (tablica 1).

Tumore tipa 1 karakterizira genska stabilnost i polaganiji razvoj bolesti za razliku od tumora tipa 2 koji su agresivniji, gotovo uvijek se dijagnosticiraju u uznapredovalim stadijima bolesti te su nažalost mnogo češći i čine većinu karcinoma jajnika. Također, nedavno su objavljene teorije ekstraovarijskog podrijetla ove bolesti pri čemu značajnu ulogu u patogenezi bolesti čine prekursorske promjene u jajovodu odnosno serozni tubalni intraepitelni karcinom (*Serous Tubal Intraepithelial Carcinoma*, STIC) i papilarna tubalna hiperplazija (*Papillary Tubal Hyperplasia*, - PTH) (2,3).

U Hrvatskoj su 2010. godine dijagnosticirana 482 slučaja karcinoma jajnika što čini incidenciju od 21,1 novih slučajeva na 100.000 žena (4). Dvije trećine kar-

cinoma jajnika otkrivaju se u žena nakon 56. godine života, većinom u uznapredovaloj fazi bolesti, a rizik se utrostručuje ako je pozitivna obiteljska anamneza karcinoma dojke i jajnika kod rođaka u prvom koljenu. U okviru žena s pozitivnom obiteljskom anamnezom posebnu skupinu čine žene s mutacijom tumor supresorskog gena, BRCA 1 i BRCA2. Takve osobe svrstavaju se u skupinu žena s nasljednim karcinomom dojke i jajnika (*hereditary breast ovarian carcinoma*) i imaju približno 30 % vjerojatnosti da će razviti karcinom jajnika u dobi do 70. godine života (1).

Tablica 1.

Podjela epitelnih karcinoma jajnika s obzirom na patogenezu.

Karcinom jajnika tipa 1 (25 %)	Karcinom jajnika tipa 2 (75 %)
Serozni karcinom niskog stupnja malignosti	Serozni karcinom visokog stupnja malignosti
Endometrioidni karcinom niskog stupnja malignosti	Endometrioidni karcinom visokog stupnja malignosti
Klarocelularni karcinom	Nediferencirani karcinom
Mucinozni karcinom	Maligni miješani mezodermalni tumor (karcinosarkom)
Maligni Brennerov tumor	

METODE

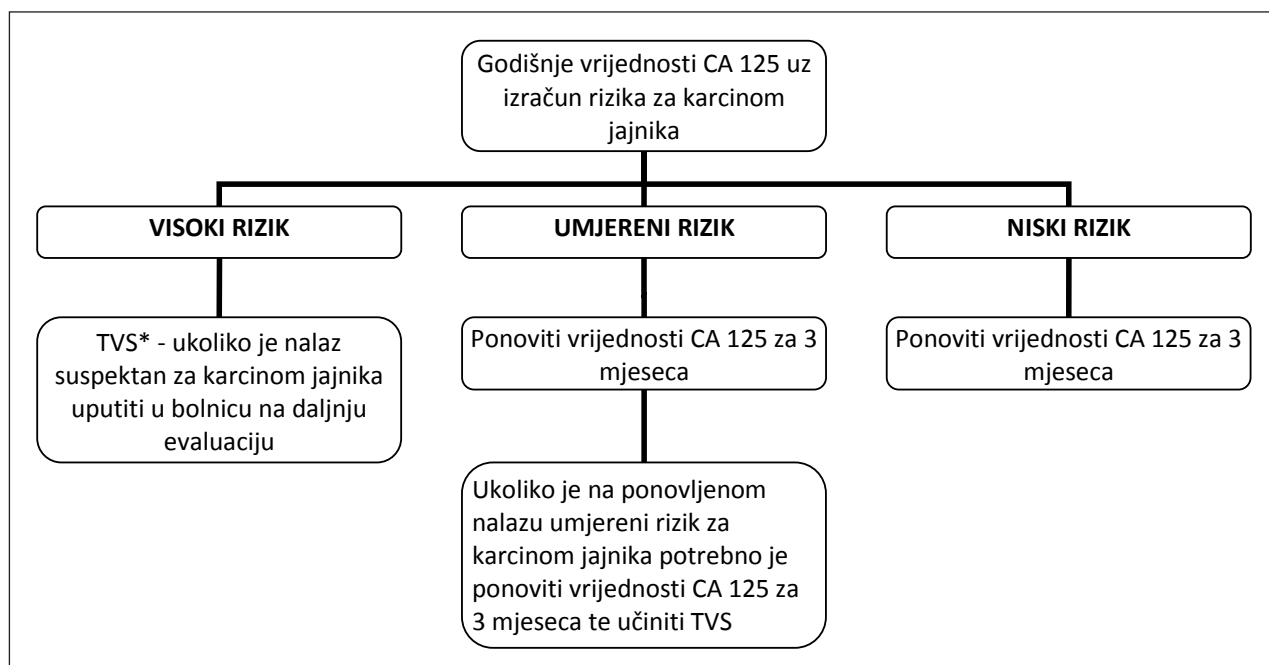
Proveli smo PubMed pretraživanje članaka koji su sadržavali sljedeće ključne riječi: *ovarian cancer / carcinoma, adnexal mass**, te smo uključili radove objavljene na engleskom jeziku. Poseban naglasak je stavljen na nedavno objavljene smjernice ginekoloških društava i sistemske pregledne članke. Dodatno su manualno pretražene reference radova uključenih u studiju.

PROBIR ZA KARCINOM JAJNIKA U ASIMPTOMATSKOJ POPULACIJI

Činjenica da se karcinom jajnika najčešće otkrije u kasnoj fazi bolesti jedan je od glavnih razloga koje ovaj karcinom čine poželjnim za programe probira, no rijetka prevalencija uvjetuje od takvih testova visoku osjetljivost i specifičnost da se zadovolje kriteriji pozitivne prediktivne vrijednosti te izbjegnju lažno pozitivni rezultati u dijagnozi ove bolesti (1). Nadalje, pozitivan učinak programa probira na mortalitet pacijentica moguće je uočiti samo ako se karcinom otkrije u ranijim stadijima bolesti, odnosno idealno, ako se otkriju prekursori bolesti, jer tada se može i očekivati produženje života bolesnika. Stoga je moguće da je djelomični razlog neuspjeha programa probira nepotpuno poznavanje patogeneze razvoja karcinoma jajnika (5).

Danas niti jedno ginekološko udruženje ne preporuča probir za karcinom jajnika u žena malog ili umje-

renog rizika. Takav je stav temeljen rezultatima velike multicentrične randomizirane kliničke studije - *The Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial* u koju je bilo uključeno gotovo 80.000 žena životne dobi između 55. i 74. godine. U toj studiji ispitanice su randomizirane u dvije skupine - intervencijska skupina bila je podvrgnuta godišnjem transvaginalnom ultrazvučnom pregledu i mjerenjima vrijednosti CA 125 te kontrolna skupina koja nije bila uključena u probir. Žene u intervencijskoj skupini nisu imale manji mortalitet od karcinoma jajnika od žena u kontrolnoj skupini (RR = 1,18; 95 % CI 0,82 - 1,71), a posebno su istaknuti lažno pozitivni rezultati koji su rezultirali s nepotrebnim kirurškim zahvatima kod benigne patologije i posljedičnim komplikacijama kirurškog liječenja koje su u njihovoj studiji iznosile 15 % (6). U zaključku autori navode da je moguća uspješnost kombiniranog načina probira ako se koristi na drugačiji način, a upravo jedan takav koristi *UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS)*. U toj studiji ispitanice su podijeljene u 3 skupine, od kojih je jedna kontrolna skupina bez probira, druga je podvrgnuta samo godišnjem ultrazvučnom pregledu, a treća se temelji na izračunu rizika za karcinom jajnika (*Risk of Ovarian Cancer Algorithm – ROCA*, sl. 1). ROCA je vezan uz *multimodal screening algorithm (MMS)*, tj. probir u više razina (najprije se određuju CA125 vrijednosti za cijelu ispitivanu skupinu, a potom u slučajevima visokog rizika se učini TVS). Osjetljivost probira je unaprijeđena na način da se bilježe promjene CA 125 u vremenskim razmacima, a specifičnost tako da su izmjerene vrijednosti CA 125



*TVS – transvaginalna sonografija

Sl 1. Probir za karcinom jajnika prema Risk of ovarian cancer algorithm (ROCA)

na početku studije. S obzirom na vrijednosti i promjene CA125 ispitanice su podijeljene u one niskog, umjerenog i visokog rizika za karcinom. Ako postoji visoki rizik pacijenticama se predlaže ultrazvučna pretraga, i s obzirom na nalaz, upućivanje u bolnicu. Dosadašnji rezultati ove studije ukazuju na veću osjetljivost, specifičnost i pozitivnu prediktivnu vrijednost takvoga pristupa u odnosu na godišnji ultrazvučni pregled, a konačni rezultati studije povezani s mortalitetom od karcinoma jajnika te financijskim troškovima probira očekuju se tijekom i nakon 2015. godine (7).

Dodatno, skupina američkih autora analizirala je potencijalni učinak ROCA na godišnje promjene vrijednosti CA125 u pacijentica uključenih u PLCO studiju te je zaključila da ROCA kriteriji ne bi smanjili mortalitet pacijentica uključenih u studiju (RR = 0,90; 95% CI 0,69-1,17). No, u zaključku također navode da postoji mogućnost značajnog statističkog učinka u drugim oblicima probira, poput UKCTOCS (8).

Tablica 2.

Kriteriji za gensko testiranje mutacija BRCA 1 i BRCA 2
(ACOG 2009. godine)

Osobna anamneza karcinoma dojke - u ranoj životnoj dobi - karcinoma koji zahvaća obje dojke - karcinoma obje dojke i jajnika
Dva ili više rođaka u prvom ili drugom koljenu* s dijagnosticiranim karcinomima dojke ili jajnika
Član obitelji koji je obolio od karcinoma dojke prije navršениh 50 godina života
Obiteljska anamneza karcinoma dojke u 2 ili više generacija
Muški rođak kojemu je dijagnosticiran karcinom dojke
Član obitelji (u prvom ili drugom koljenu) kojemu su dijagnosticirani i karcinom dojke i karcinom jajnika
Član obitelji s obostranim karcinomom dojke
Pozitivan nalaz mutacije BRCA 1 ili BRCA 2 kod rođaka
Ashkenazi židovsko podrijetlo pacijentice
Lynch sindrom – (kriteriji za kliničku dijagnozu Lynch sindroma uključuju pojavnost 3 ili više kolorektalnih karcinoma kod članova obitelji s iste roditeljske strane, pojavnost karcinoma u obitelji u 2 ili više generacija te jedan ili više dijagnosticiranih karcinoma kolona prije 50. godine života

*Rođaci u prvom koljenu uključuju osobe koje imaju približno 50% zajedničkih gena sa zahvaćenim pojedincem, a uključuju roditelje, braću/sestre te djecu. Rođaci u drugom koljenu uključuju osobe koje imaju približno 25 % zajedničkih gena sa zahvaćenim pojedincem (djedovi/bake, ujaci, stričevi, tete, nećaci, polu-braća/polu-sestre).

PROBIR U POPULACIJI VISOKOG RIZIKA

Populaciju visokog rizika za karcinom jajnika čine osobe s dokazanim mutacijama za nasljedne oblike karcinoma jajnika (9). Stoga je iznimno važna dobra evaluacija osobne i obiteljske anamneze pacijentice u procjeni upućivanja na gensko savjetovanje i testiranje (tablica 2). Općenito, na dijagnozu nasljednih oblika karcinoma potrebno je pomisliti ukoliko se primjeti pojavnost jednoga oblika karcinoma u obitelji, ako se karcinomi pojavljuju rano (tj. prije 50. godine života) te ako se u iste pacijentice pojavljuju multipli oblici karcinoma (primjere za multiple karcinome nalazimo kod osoba s Li Fraumenijevim sindromom, Cowdenovim sindromom, Lynchovim sindromom te nasljednim karcinomom dojke i jajnika) (10). Pozitivan nalaz BRCA 1 i BRCA 2 mutacija ili dokazani Lynch sindrom svrstava ove pacijentice u populaciju visokog rizika obolijevanja od karcinoma jajnika, dok se osobe koje imaju opterećenu anamnezu koja zadovoljava kriterije genskog testiranja ali se nisu testirale svrstavaju u skupinu potencijalno visokog rizika.

Među osobama pozitivnim za mutacije BRCA važno je napomenuti da se karcinom dojke moguće javlja ranije od karcinoma jajnika, a kod osoba pozitivnih za mutaciju BRCA 1 moguća je veća vjerojatnost pojave karcinoma jajnika nego u osoba pozitivnih za BRCA 2 mutaciju. S druge strane, osobe sa dokazanim Lynchovim sindromom osim povećanog rizika za kolorektalni karcinom i karcinom jajnika imaju povećan rizik za karcinome endometrija, želuca i urinarnog trakta.

Za pacijentice s dokazanim nasljednim oblikom karcinoma jajnika dosadašnje metode probira nisu polučile zadovoljavajuće rezultate, pogotovo stoga što takve pacijentice češće obole od seroznog karcinoma visokog stupnja malignosti. Stoga prema smjernicama australskog *National Breast and Ovarian Cancer Centre* (NBOCC) godišnji ginekološki i ultrazvučni pregledi te mjerenja vrijednosti CA 125 nisu preporučeni, već se kao najučinkovitija metoda smanjenja rizika za karcinom jajnika preporuča bilateralna adnektomija (poželjno je planirati zahvat nakon završetka reprodukcije, između 35. i 40. godine života) (9).

Također, očekuju se rezultati dviju studija probira za karcinom jajnika u populaciji visokog i potencijalno visokog rizika. U studiji *Gynecologic Oncology Group* (GOG) 199 pacijentice odabiru kirurško liječenje ili nadzor prema kriterijima ROCA, dok se probir u *UK Familial Ovarian Cancer Screening Study* (UK-FOCCS) provodi mjerenjem vrijednosti CA 125 svakih 4 mjeseca i godišnjim ultrazvučnim pregledom.

DIJAGNOZA KARCINOMA JAJNIKA

Kako do sada nisu publicirane studije koje su dokazale značajni učinak programa probira na mortalitet asimptomatskih žena u postmenopauzi, naglasak u dijagnozi karcinoma jajnika se stavlja na što ranije moguću dijagnozu karcinoma jajnika prema simptomima bolesti (tablica 3), pri čemu se pokušava skinuti stigma da je karcinom jajnika tihi ubojica (11).

Posebnu važnost u dijagnostici stoga imaju liječnici u primarnoj zdravstvenoj zaštiti, a *American Congress of Obstetricians and Gynecologists (ACOG)* navodi da je edukacija žena i liječnika o simptomima karcinoma jajnika najbolja metoda za pravodobnu dijagnozu jer je moguće rano detektirati veliki broj karcinoma a s druge strane izbjegava se rizik nepotrebnih kirurških zahvata (12).

Također, iako veliku ulogu u razvoju karcinoma jajnika ima pozitivna obiteljska anamneza, nasljedni oblici karcinoma čine do 10 % svih karcinoma jajnika te bi u procjeni vjerojatnosti karcinoma jajnika moglo pomoći poznavanje čimbenika rizika (tablica 4, 5) (13-26).

Nadalje, postavlja se pitanje ako pacijentica ima simptomatologiju koja upućuje na karcinom jajnika u koju je ustanovu uputiti nakon inicijalne obrade te koja je metoda najbolja u procjeni malignosti adneksalnog tumora s obzirom na planiranje načina daljnjeg liječenja. Stoga danas različita ginekološka društva donekle različito pristupaju evaluaciji tumora adneksa.

PROCJENA ADNEKSALNOG TUMORA PREMA RISK OF MALIGNANCY INDEX (RMI)

Godine 1990. Jacobs i sur. predstavili su način procjene malignoma jajnika na osnovi ultrazvučnog nalaza na adneksima, menopauzalnog statusa žene i vrijednosti CA 125 – *Risk of malignancy index (RMI 1)* (tablica 5). Šest godina poslije je modificirana od Tingulstada i sur. (*RMI 2*), a do sada su objavljene ukupno 4 modifikacije toga indeksa (27,28).

RMI 2 pri procjeni malignosti adneksalnog tumora jače naglašava ultrazvučni nalaz i menopauzalni status nego *RMI 1*, a rezultati meta-analize koja je uspoređivala 83 različita modela evaluacije adneksalnog tumora ukazuju u prilog jednake pouzdanosti obih indeksa (29). Trenutne NICE smjernice u evaluaciji malignosti adneksalnog tumora preporučuju *RMI 1* (11).

Tablica 3.

Detekcija karcinoma jajnika u primarnoj zdravstvenoj zaštiti te preporučeni postupak s obzirom na kliničku sliku [National Institute for Clinical Excellence (NICE), 2011. godine]

Klinička slika	Preporučeni postupak
Ascites Zdjelični/abdominalni tumori koji nisu miomi maternice	U što kraćem roku uputiti ginekološkom onkologu
1. Kod žena iznad 50 godina sa simptomima koji su učestaliji od 12 puta na mjesec: Distenzija trbuha (nadutost) Brzo zasićenje obrokom s gubljenjem apetita ili bez gubljenja Bolovi u zdjelici Povećanje urinarne frekvencije i/ili urgencije 2. Pojava sindroma iritabilnog crijeva unazad godinu dana (novootkriveni u peri/postmenopauzi)	Učiniti vrijednost CA125 1) Ako su vrijednosti povišene (≥ 35 IU/mL) ordinirati ultrazvučni pregled trbuha i zdjelice 2) Ako su vrijednosti normalne (< 5 IU/mL) potrebna je daljnja evaluacija kliničke slike te drugih mogućih uzroka simptoma
Gubitak tjelesne težine Umor Promjene u funkciji crijeva	Ako postoji sumnja na karcinom jajnika uz prisutnu navedenu simptomatologiju, učiniti CA125

Tablica 4.

Epidemiološki rizični i zaštitni čimbenici za razvoj karcinoma jajnika

Rizični čimbenici	Zaštitni čimbenici
Životna dob iznad 55 godina	Kasnija dob menarhe
Kratki, neredoviti menstrualni ciklusi	Ranija životna dob prvog poroda
PCOS	Trudnoća u kasnijoj životnoj dobi
Neplodnost	Veći broj poroda
Endometrioza	Dulje razdoblje dojenja
Kasnija menopauza	Korištenje kombinirane oralne kontracepcije i intrauterinih kontraceptiva
Hormonsko nadomjesno liječenje	Nesteroidni antireumatici
Prekomjerno korištenje talka	Sistemska eritematozni lupus
Šećerna bolest	Anamneza prijeloma kostiju
Debljina	Histerektomija i ligacija jajovoda
Pušenje – povećava rizik za mucinozne oblike karcinoma	Pušenje – smanjuje rizik za klarocelularne i endometrioidne oblike karcinoma
Veći broj ovulacijskih ciklusa	Fizička aktivnost
Frizerska profesija	Alkohol – smanjuje rizik za endometrioidni tip
Izloženost azbestu	Zeleni čaj
Antidepresivi (selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina)	

Tablica 5.

Procjena adneksalnog tumora s obzirom na Risk of Malignancy Index (RMI)

	RMI 1*	RMI 2*
UZ* karakteristike adneksalnog tumora: 1. multilokularna cista 2. solidna područja u cisti 3. bilateralna lezija 4. ascites 5. intraabdominalne metastaze	0 = ultrazvučno nisu uočene patološke promjene 1 = postoji jedna patološka promjena UZ pretragom 3 = dvije ili više patoloških promjena UZ pretragom	0 = ultrazvučno nisu uočene patološke promjene 1 = postoji jedna patološka promjena UZ pretragom 4 = dvije ili više patoloških promjena UZ pretragom
Menopauzalni status	1 = premenopauza 3 = postmenopauza	1 = premenopauza 4 = postmenopauza
Vrijednosti CA125	U/mL	U/mL

*RMI = ultrazvučne karakteristike x menopauzalni status x vrijednost CA 125.

Ako je umnožak parametara veći od 250 kod RMI 1, odnosno 200 kod RMI 2, pacijentica se upućuje na daljnju evaluaciju ginekološkom onkologu.

†UZ - ultrazvuk

PROCJENA ADNEKSALNOG TUMORA PREMA PRAVILIMA STUDIJE INTERNATIONAL OVARIAN TUMOR ANALYSIS (IOTA)

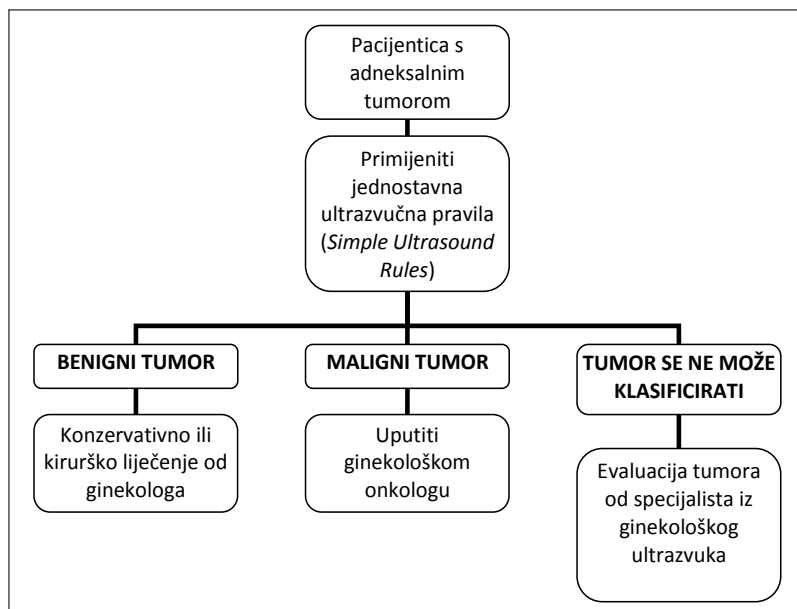
Studija IOTA ustanovljena je 1999. godine s ciljem razvoja ultrazvučnog modela procjene adneksalnog tumora te njegove primjene u praksi. Među zaključcima do sada objavljenih radova poteklih iz ove studije jesu da je transvaginalna sonografija optimalna metoda izbora u procjeni malignosti adneksalnog tumora te da vrijednosti CA 125 ne doprinose evaluaciji tumora ako je ultrazvučni pregled učinio iskusni ispitivač (30,31). Stoga su autori predložili inicijalnu evaluaciju adneksalnog tumora prema jednostavnim pravilima (*simple rules*, tablica 6), a s obzirom na rezultat analize pacijentice se dalje trijažira i liječi u odgovarajućim ustanovama (sl. 2). Autori navode da je primjenom jednostavnih pravila moguće pravilno klasificirati preko 75 % patologije adneksa (32).

Tablica 6.

Jednostavna pravila u procjeni adneksalnog tumora prema studiji IOTA (*IOTA study simple rules*)*

Ultrazvučne karakteristike malignog tumora (<i>M-features</i>)	Ultrazvučne karakteristike benignog tumora (<i>B-features</i>)
Nepravilni solidni tumor	Unilokularna cista
Ascites	Prisutnost akustičnog zasjenjenja
Minimalno četiri papilarne strukture	Prisutnost solidnih komponenata s najvećim promjerom <7 mm
Nepravilni multilokularni tumor s najvećim promjerom ≥100 mm	Glatki multilokularni tumor sa najvećim promjerom <100 mm
Izražen krvni protok obojenim doplerom	Nema uočljivog protoka

*Ako postoji jedna ili više ultrazvučnih karakteristika malignog tumora bez prisutnosti benignih karakteristika tumor se proglašava malignim. Obrnuto vrijedi za benigne lezije. Ako su prisutne karakteristike maligne i benigne, tumor se ne može klasificirati. Također, tumor se ne može klasificirati ako nema niti jedne od navedenih UZV karakteristika.



Sl 2. Evaluacija adneksalnog tumora i trijaža pacijentice prema jednostavnim pravilima studije IOTA

Ako se ovakvim oblikom evaluacije ne uspije klasificirati adneksalni tumor kao maligni ili benigni potrebno je da daljnju evaluaciju učini specijalist iz ginekološkog ultrazvuka. Subjektivna evaluacija tumora tada je mnogo korisnija u procjeni prirode tumora od RMI 1. No, i analizom tumora od specijalista iz ultrazvučne dijagnostike približno se ne može pravilno klasificirati 7 % patoloških tvorbi. Taj problem je bio najizraženiji u procjeni tumora granične (*borderline*) malignosti fibroma te seroznih i mucinoznih cistadenoma/cistadenofibroma (33). Trenutno ovaj protokol preporučuje *Royal College of Obstetricians and Gynaecologists* (RCOG) za evaluaciju patologije jajnika kod žena u premenopauzi.

S druge strane, autori su razvili i modele koji mogu poslužiti kao alternativa jednostavnim pravilima. Tako je korištenjem modela *Logistic regression 2* (LR2) moguće točnije odrediti vjerojatnost karcinoma u adneksalnom tumoru od RMI, a u evaluaciji se koriste sljedeći kriteriji: životna dob, prisutnost ascitesa, prisutnost CD protoka u papilama, promjer najveće solidne komponente te prisutnost iregularnih unutarnjih zidova ciste i akustičkog zasjenjenja. Ako je izračunata vjerojatnost za malignom iznad 0,1, promjena se klasificira kao maligna (30).

U svjetlu novih spoznaja o patogenezi karcinoma jajnika zanimljivi će biti rezultati analize konzervativno praćenih tumora benignih ultrazvučnih karakteristika s naglaskom na rizike za malignu transformaciju. Također, pokušat će se utvrditi rizici za torziju jajnika i rupturu ciste te potreba za kirurškim intervencijama. Nešto se ranije u budućnosti očekuju rezultati trodimenzionalne (3D) dopler evaluacije vaskularnog crteža tumora i proteomike u procjeni kompleksnih tumora (31).

HUMAN EPYDIDIMIS FACTOR 4 (HE4), RISK OF OVARIAN MALIGNANCY ALGORITHM (ROMA) I OVA-1 TEST U PROCJENI MALIGNOSTI ADNEKSALNOG TUMORA

Nedavno je američka *Food and Drug Administration* (FDA) odobrila korištenje *Human Epydidimis factor 4* (HE4), *Risk of Ovarian Cancer Algorithm* (ROMA) i *OVA-1* test kao pomoć u procjeni malignosti adneksalnih tumora za žene koje imaju dogovoreni kirurški zahvat na adneksima.

HE 4 je peptid koji se pojačano eksprimira u približno 90 % epitelnih karcinoma jajnika (93 % seroznih, 100 % endometrioidnih te 50 % klarocelularnih karcinoma), dok njegova pojačana ekspresija, slično kao i kod CA 125, nije primijećena kod mucinoznih karcinoma.

Osim karcinoma jajnika, povišene vrijednosti su uočene u karcinomima endometrija, pluća i jetre. Nadalje, starenjem se povisuju vrijednosti HE 4 u serumu, a povišene vrijednosti HE 4 su uočene u bolesnika s bubrežnim zatajenjem i pusača dok se povećanjem tjelesne težine vrijednosti smanjuju (35,36). Također, ovaj se peptid ne eksprimira pojačano u endometriozni nego ostaje unutar fizioloških vrijednosti pri čemu može pomoći u diferencijalnoj dijagnozi adneksalnog tumora u premenopauzi (37).

U izračunu vjerojatnosti karcinoma jajnika ROMA se koristi vrijednostima HE4, CA125 i menopausalnim statusom žene. U nedavno objavljenoj meta-analizi 11 studija s gotovo 8000 uključenih pacijentica zaključeno je da ROMA može pomoći u diferencijalnoj dijagnozi ranog karcinoma jajnika i benignog tumora. Rezultati studije ukazuju u prilog veće specifičnosti u dijagnozi ranog karcinoma jajnika indeksom ROMA vrijednostima HE-4 naspram vrijednosti CA125, što ih čini potencijalnom metodom probira u općoj populaciji. Međutim, potrebne su dodatne studije da se uoče definitivne vrijednosti ovoga indeksa (38). Zaključno, ovaj se test za sada u Hrvatskoj rutinski ne koristi.

S druge strane, OVA-1 test kombinira rezultate 5 proteomskih biomarkera (apolipoprotein A-1, beta 2-mikroglobulin, transtiretin, transferin i CA 125), nakon čega se rezultati kombiniraju u vrijednosti od 0 do 10, odnosno s obzirom na menopausalni status, pacijentice se svrstava u skupine niskog i visokog rizika (39).

Rezultati prospektivne multicentrične studije koja je uključivala 494 žene s planiranim kirurškim zahvatom na adneksima ukazuju na veću osjetljivost dijagnoze ranog stadija karcinoma jajnika (91,4 % vs. 65,7 %) i veću negativnu prediktivnu vrijednost (tj. odsutnost malignoma u adneksalnom tumoru) u usporedbi s vrijednostima CA 125. Shodno tome, ACOG smjernice nalažu da, ako je nalaz OVA-1 testa pozitivan, pacijentici treba na daljnju evaluaciju uputiti u ustanovu sa ginekološkim onkologom (40). Glavni nedostatak ovoga testa je što se za sada izvodi u samo jednom laboratoriju u SAD-u te visoka cijena.

ULOGA TRODIMENZIONALNOG (3D) ULTRAZVUKA, KOMPJUTERIZIRANE TOMOGRAFIJE (CT), MAGNETSKE REZONANCIJE I INTRAOPERACIJSKIH SMRZNUTIH REZOVA (FROZEN SECTION) U EVALUACIJI TUMORA ADNEKSA

Transvaginalna sonografija je prva metoda izbora u evaluaciji adneksalnog tumora, a prema zaključcima nedavnih smjernica *Gynecology Cancer Disease Site*

Group, 3D sonografija može dodatno pomoći u evaluaciji. U meta-analizi 6 studija koje su istraživale ulogu 3D sonografije u evaluaciji adneksalnog tumora uočena je osjetljivost od 93,5 % i specifičnost od 91 % u dijagnozi karcinoma jajnika. No, za one tumore koje se niti nakon dodatne ultrazvučne evaluacije ne može točno klasificirati, MR je prva metoda izbora u procjeni maligniteta. Meta-analizom 24 kohortne studije utvrđena je 91,9 % osjetljivost i 88,4 % specifičnost ove metode. S druge strane, ako se sumnja na ekstraovarijsko širenje bolesti ili se ono treba isključiti, CT je najbolje rješenje. Pozitronska emisijska tomografija (PET) ne bi trebala biti metoda izbora u dijagnozi karcinoma jajnika (41-43).

Konačna dijagnoza karcinoma jajnika postavlja se patohistološkom analizom pa je nemoguće očekivati da će se svi karcinomi jajnika otkriti preoperacijski. Do tada, ako postoje mogućnosti, karcinom jajnika možemo dijagnosticirati analizom intraoperativno smrznutih rezova (*frozen section*) uz osjetljivost od 89,2 % i specifičnost od 97,9 %. Dodatno, putem *frozen section* analize uočen je trend u pogrešnoj dijagnozi benignih tumora kao tumora granične malignosti te dijagnozi tumora granične malignosti kao invazivnih karcinoma (44).

ZAKLJUČAK

Rezultati do sada objavljenih studija u programu probira nisu ohrabrujući. Poseban problem predstavlja veliki broj lažno pozitivnih rezultata koji vode nepotrebnim kirurškim zahvatima i njihovim komplikacijama bez učinka na produljenje života pacijentica. Ovaj problem je uočljiviji u onim skupinama žena koje su bile podvrgnute samo ultrazvučnim pregledima u svrhu probira za rane stadije karcinoma jajnika. Stoga, korištenje ultrazvuka kod asimptomatske populacije žena u postmenopauzi u svrhu rane detekcije karcinoma jajnika ne donosi nikakvu značajnu korist. Za daljnje analize potrebno je pričekati rezultate studija koje su trenutno u tijeku. U budućnosti se očekuje evaluacija novih tumorskih biljega u programima probira s posebnim naglaskom na ranu dijagnozu tip 2 karcinoma.

Vrlo je važno prepoznati simptome karcinoma jajnika te je stoga bitno educirati liječnike primarne zdravstvene zaštite i same pacijentice. Dobrom ultrazvučnom evaluacijom moguće je smanjiti broj nepotrebnih kirurških zahvata te radioloških pregleda koji u konačnici sustavu donose uštedu. Trenutno su preporuke studije IOTA najučinkovitiji način u procjeni malignosti tumora adneksa. Međutim, u određenom postotku ovi kriteriji zahtijevaju procjenu specijalista iz ginekološkog ultrazvuka koji nažalost nemaju svi centri te nešto

sofisticiranije ultrazvučne aparate. S druge strane, indeks RMI je zadovoljavajuće dobar u procjeni od strane manje iskusnog ispitivača.

LITERATURA

1. Clarke-Pearson DL. Clinical practice. Screening for ovarian cancer. *N Engl J Med* 2009; 361: 170-7.
2. Kurman RJ, Shih Iem. Molecular pathogenesis and extraovarian origin of epithelial ovarian cancer--shifting the paradigm. *Hum Pathol* 2011; 42: 918-31.
3. Vang R, Shih IeM, Kurman RJ. Fallopian tube precursors of ovarian low- and high-grade serous neoplasms. *Histopathology* 2013; 62: 44-58.
4. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Stope incidencije raka na 100.000 stanovnika prema spolu, dobi te primarnom sijelu – RH 2010. Dostupno na URL adresi <http://www.hzjz.hr/rak/bilten2010/tablicaB31-2010.pdf>. Datum pristupa informaciji 25. veljače 2013.
5. Cragun JM. Screening for ovarian cancer. *Cancer Control* 2011;18: 16-21.
6. Buys SS, Partridge E, Black A i sur. Effect of screening on ovarian cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2011; 305: 2295-303.
7. Menon U, Gentry-Maharaj A, Hallett R i sur. Sensitivity and specificity of multimodal and ultrasound screening for ovarian cancer, and stage distribution of detected cancers: results of the prevalence screen of the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS). *Lancet Oncol* 2009; 10: 327-40.
8. Pinsky PF, Zhu C, Skates SJ i sur. Potential effect of the risk of ovarian cancer algorithm (ROCA) on the mortality outcome of the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) trial. *Int J Cancer* 2013; 132: 2127-33.
9. Cancer Australia. Recommendations for management of Women at high risk of ovarian cancer. Dostupno na URL adresi http://guidelines.nbocc.org.au/guidelines/guideline_14.pdf. Datum pristupa informaciji 25. veljače 2013.
10. ACOG Practice Bulletin No. 103: Hereditary breast and ovarian cancer syndrome. *Obstet Gynecol* 2009; 113: 957-66.
11. NICE clinical guideline. The recognition and initial management of ovarian cancer. Dostupno na URL adresi <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13464/54194/54194.pdf>. Datum pristupa informaciji 25. veljače 2013.
12. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Gynecologic Practice. Committee Opinion No. 477: the role of the obstetrician-gynecologist in the early detection of epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 2011; 117: 742-6.
13. Cramer DW. The epidemiology of endometrial and ovarian cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 2012; 26: 1-12.
14. Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer, Beral V, Gaitskell K i sur. Ovarian cancer and smoking: individual participant meta-analysis including 28,114

women with ovarian cancer from 51 epidemiological studies. *Lancet Oncol* 2012; 13: 946-56.

15. Butler LM, Wu AH. Green and black tea in relation to gynecologic cancers. *Mol Nutr Food Res* 2011; 55: 931-40.

16. Pae CU. Association between antidepressants and breast/ovarian cancer. *Expert Opin Pharmacother* 2012; 13: 441-4.

17. Baandrup L, Faber MT, Christensen J i sur. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of ovarian cancer: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2013; 92: 245-55.

18. Slack R, Young C, Rushton L; British Occupational Cancer Burden Study Group. Occupational cancer in Britain. Female cancers: breast, cervix and ovary. *Br J Cancer* 2012; 107 (Supl. 1): 27-32.

19. Rota M, Pasquali E, Scotti L i sur. Alcohol drinking and epithelial ovarian cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol*. 2012; 125:7 58-63.

20. Kolahdooz F, van der Pols JC, Bain CJ i sur. Meat, fish, and ovarian cancer risk: Results from 2 Australian case-control studies, a systematic review, and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2010; 91: 1752-63.

21. Murphy MA, Trabert B, Yang HP i sur. Non-steroidal anti-inflammatory drug use and ovarian cancer risk: findings from the NIH-AARP Diet and Health Study and systematic review. *Cancer Causes Control* 2012; 23: 1839-52.

22. Reid A, de Klerk N, Musk AW. Does exposure to asbestos cause ovarian cancer? A systematic literature review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011; 20: 1287-95.

23. Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer. Ovarian cancer and body size: individual participant meta-analysis including 25,157 women with ovarian cancer from 47 epidemiological studies. *PLoS Med* 2012; 9: e1001200.

24. Zhou B, Sun Q, Cong R i sur. Hormone replacement therapy and ovarian cancer risk: a meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2008; 108: 641-51.

25. Bernatsky S, Ramsey-Goldman R, Foulkes WD, Gordon C, Clarke AE. Breast, ovarian, and endometrial malignancies in systemic lupus erythematosus: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2011; 104: 1478-81.

26. Rice MS, Murphy MA, Tworoger SS. Tubal ligation, hysterectomy and ovarian cancer: A meta-analysis. *J Ovarian Res* 2012; 5: 13.

27. Jacobs I, Oram D, Fairbanks J, Turner J, Frost C, Grudzinskas JG. A risk of malignancy index incorporating CA 125, ultrasound and menopausal status for the accurate preoperative diagnosis of ovarian cancer. *Br J Obstet Gynaecol* 1990; 97:922-9.

28. Tingulstad S, Hagen B, Skjeldestad FE i sur. Evaluation of a risk of malignancy index based on serum CA125, ultrasound findings and menopausal status in the pre-operative diagnosis of pelvic masses. *Br J Obstet Gynaecol* 1996; 103(8): 826-31.

29. Geomini P, Kruitwagen R, Bremer GL, Cnossen J, Mol BWJ. The accuracy of risk scores in predicting ovarian malignancy – a systematic review. *Obstet Gynecol* 2009; 113: 384-394.

30. Kaijser J, Bourne T, Valentin L i sur. Improving strategies for diagnosing ovarian cancer: a summary of the International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) studies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 41: 9-20.

31. Van Calster B, Timmerman D, Valentin L i sur. Triaging women with ovarian masses for surgery: observational diagnostic study to compare RCOG guidelines with an International Ovarian Tumour Analysis (IOTA) group protocol. *BJOG* 2012; 119: 662-71.

32. Valentin L, Ameye L, Savelli L i sur. Adnexal masses difficult to classify as benign or malignant using subjective assessment of gray-scale and Doppler ultrasound findings: logistic regression models do not help. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 38: 456-65.

33. Drapkin R, von Horsten HH, Lin Y i sur. Human epididymis protein 4 (HE4) is a secreted glycoprotein that is overexpressed by serous and endometrioid ovarian carcinomas. *Cancer Res* 2005; 65: 2162-9.

34. Timmerman D, Testa AC, Bourne T i sur. Logistic regression model to distinguish between the benign and malignant adnexal mass before surgery: a multicenter study by the International Ovarian Tumor Analysis Group. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8794-801.

35. Moore RG, Miller MC, Eklund EE, Lu KH, Bast RC Jr, Lambert-Messerlian G. Serum levels of the ovarian cancer biomarker HE4 are decreased in pregnancy and increase with age. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 206: 349.e1-7.

36. Bolstad N, Øijordsbakken M, Nustad K, Bjerner J. Human epididymis protein 4 reference limits and natural variation in a Nordic reference population. *Tumour Biol* 2012; 33: 141-8.

37. Huhtinen K, Suvitie P, Hiissa J i sur. Serum HE4 concentration differentiates malignant ovarian tumours from ovarian endometriotic cysts. *Br J Cancer* 2009; 100: 1315-9.

38. Yu S, Yang HJ, Xie SQ, Bao YX. Diagnostic value of HE4 for ovarian cancer: a meta-analysis. *Clin Chem Lab Med* 2012; 50: 1439-46.

39. Zhang Z. An In Vitro Diagnostic Multivariate Index Assay (IVDMIA) for Ovarian Cancer: Harvesting the Power of Multiple Biomarkers. *Rev Obstet Gynecol* 2012; 5: 35-41.

40. Bristow RE, Smith A, Zhang Z i sur. Ovarian malignancy risk stratification of the adnexal mass using a multivariate index assay. *Gynecol Oncol* 2013; 128: 252-9.

41. Dodge JE, Covens AL, Lacchetti C i sur. Management of a suspicious adnexal mass: a clinical practice guideline. *Curr Oncol* 2012; 19: e244-57.

42. Dodge JE, Covens AL, Lacchetti C i sur. Preoperative identification of a suspicious adnexal mass: a systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2012; 126: 157-66.

43. Covens AL, Dodge JE, Lacchetti C i sur. Surgical management of a suspicious adnexal mass: a systematic review. *Gynecol Oncol*. 2012; 126: 149-56.

44. Heatley MK. A systematic review of papers examining the use of intraoperative frozen section in predicting the final diagnosis of ovarian lesions. *Int J Gynecol Pathol* 2012; 31: 111-5.

S U M M A R Y

OVARIAN CANCER – SCREENING AND DIAGNOSIS

J. MARIĆ, M. KLARIĆ and B. BAČIĆ¹

Rijeka University Hospital Center, Clinical Department of Obstetrics, Rijeka and

¹Split University Hospital Center, Clinical Department of Obstetrics and Gynecology, Split, Croatia

Despite advances in gynecologic oncology, ovarian cancer is still mostly diagnosed very late or in advanced stages, which leads to adverse outcome of the disease. The pathogenesis of this disease as well as the risk factors for its development are not completely understood, while symptoms in the early stage of disease are sometimes nonspecific and delay earlier diagnosis. The aim is to present recent knowledge about the screening and diagnosis of ovarian cancer, with special reference to the role of ultrasound in recognizing the disease and referring patients for further consultation.

Key words: ovarian carcinoma, ultrasound, screening, risk factors, diagnosis