

Zasady postępowania z chorymi z podejrzeniem i rozpoznaniem raka jajnika – rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego

Ovarian cancer: recognition and initial management – the recommendation of Polish Gynecological Society

Zespół ekspertów: Paweł Basta (Kraków), Mariusz Bidziński (Warszawa), Tomasz Kluz (Rzeszów), Ewa Nowak-Markwitz (Poznań), Anita Olejek (Bytom), Włodzimierz Sawicki (Warszawa)

Rak jajnika nadal jest nowotworem o największym odsetku zgonów wśród kobiet chorych na nowotwory kobiecych narządów płciowych. W 2013 roku w Polsce zachorowało 3639 kobiet, a zmarły 2603, co stanowi ponad 71% przypadków tego nowotworu, czyli tylko mniej niż 29% kobiet zostało wyleczonych. Jest to o kilka procent mniej, niż podają statystyki w dobrych ośrodkach na świecie. Polskie statystyki z Centralnego Rejestru Nowotworów nie podają stopnia klinicznego zaawansowania wykrywanych raków, a wiadomo, że jest to najsilniejszy czynnik prognostyczny w zakresie osiągnięcia lepszych wyników 5-letnich przeżyć.

Poprawa wyników przeżycia kobiet jest możliwa i zależy od dwóch czynników: ograniczenia zwłoki w podjęciu właściwej diagnostyki u kobiet wykazujących wczesne objawy raka oraz od bardziej efektywnego procesu terapii, na co składa się leczenie operacyjne oraz stosowanie chemioterapii i leczenia biologicznego w ośrodkach przygotowanych do tego leczenia. W Polsce nadal większość raków jajnika jest operowanych w ośrodkach nieprzygotowanych do podjęcia takiego leczenia. Idealnym modelem, do którego należy dążyć, jest, aby diagnostyka, operacja oraz leczenie cytostatykami i terapia biologiczna odbywały się w jednym ośrodku ginekologii onkologicznej.

Przedstawione rekomendacje nie zostały przygotowane jako kompletny przewodnik w postępowaniu z chorymi na raka jajnika. Skupiono się na elementach i problemach budzących wątpliwości decyzyjne oraz na takich, w których spotykamy się z różną praktyką kliniczną wśród lekarzy. Rekomendacje są oparte na publikacjach danych naukowych o najwyższym stopniu

wiarygodności (EBM), ze szczególnym uwzględnieniem problemów spotykanych w polskich warunkach.

Zespół ekspertów uzgodnił poniższe ustalenia na spotkaniu w dniu 4 czerwca 2016 roku.

Diagnostyka wczesnych objawów choroby w podstawowej opiece zdrowotnej

Większość kobiet chorych na raka jajnika prezentuje objawy kliniczne wiele miesięcy wcześniej niż nastąpi rozpoznanie choroby. Najczęściej objawy te są zgłaszane lekarzom rodzinnym, ponieważ są to głównie dolegliwości z przewodu pokarmowego i/lub układu moczowego.

Wyróżnia się następujące objawy kliniczne, które wymagają weryfikacji w kierunku raka jajnika u kobiet, szczególnie po 50. roku życia, oraz gdy pojawiają się częściej lub mają formę przetrwałą:

- wzdęcia;
- zespół jelita drażliwego, jeśli objawy występują od niedawna;
- uczucie pełności w nadbrzuszu (nawet po niewielkim posiłku);
- utrata masy ciała;
- bóle brzucha;
- częstomocz, parcia naglące.

W rozpoznaniu różnicowym w takich sytuacjach zawsze powinno się brać pod uwagę możliwość raka jajnika i chorą należy niezwłocznie skierować do specjalisty ginekologa, nawet w przypadku gdy taka wizyta miała miejsce w ciągu ostatnich 6 miesięcy. Takie postępowanie zmniejsza zwłokę w rozpoznaniu i leczeniu raka jajnika.

Podstawowa diagnostyka ginekologiczna

Zakładamy, że w warunkach polskich w każdym gabinecie ginekologicznym jest wykonywane badanie ultrasonograficzne. Jeśli w czasie badania USG lekarz uwidoczni obraz sugerujący raka jajnika, należy przekazać chorą do specjalisty ginekologa-onkologa. Objawy sugerujące raka jajnika w badaniu to:

- obecność płynu w jamie brzusznej;
- guz przydatków lity lub torbielowato-lity lub wielokomorowy, guzy obu jajników, obecność zmian w jamie brzusznej mogących sugerować przerzuty nowotworowe.

W praktyce mamy do czynienia z przypadkami, kiedy kobieta ma wykonane oznaczenia CA 125 oraz HE4 i zgłasza się z wynikami do ginekologa. W takiej sytuacji postępowanie jest następujące:

- jeśli CA 125 jest w granicach normy i w badaniu USG nie uwidoczni guza jajnika, pacjentka nie wymaga żadnej diagnostyki;
- podwyższone stężenie HE4 nie jest predyktorem raka jajnika; w tej sytuacji jest wskazane poszerzenie diagnostyki w kierunku innych chorób (należy zwrócić uwagę, że brakuje mocnych dowodów na dyskryminującą rolę stężenia HE4 oraz algorytmu ROMA w predykcji raka jajnika);
- jeśli CA 125 jest wyższe niż 35 IU/ml i w badaniu USG nie ma guza jajnika, płynu w jamie brzusznej i innych objawów klinicznych, należy powtórzyć badanie za 4 tygodnie i ewentualnie poszukiwać innych patologii mogących powodować wzrost stężenia CA 125;
- należy poinformować kobietę o możliwych objawach wstępnych raka jajnika i konieczności zgłoszenia się do ginekologa w razie ich zaobserwowania;
- w przypadku stwierdzenia obciążonego wywiadu rodzinnego w kierunku raka jajnika, raka jelita grubego i raka sutka oraz stwierdzenia podwyższonego stężenia CA 125 pacjentkę należy skierować do specjalisty ginekologa-onkologa.

Postępowanie diagnostyczne w kompetencji ginekologa-onkologa

U chorej z podejrzeniem raka jajnika w badaniu ultrasonograficznym należy wykonać:

- oznaczenie CA 125;
- u kobiet w wieku rozrodczym także oznaczenie α -fetoproteiny (AFP), ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej (hCG), dehydrogenazy kwasu mlekowego (LDH) – są to badania w kierunku nienabłonkowych nowotworów jajnika;
- na podstawie wyżej wymienionych badań należy obliczyć RMI (załącznik);
- jeśli RMI jest większe niż 250 punktów, u kobiety istnieje poważne podejrzenie raka jajnika i należy

zakwalifikować ją do multidyscyplinarnego postępowania onkologicznego (zielona karta); takie chore należy niezwłocznie skierować do ośrodków dysponujących zespołem multidyscyplinarnych specjalistów określonych w wymaganiach Ministerstwa Zdrowia.

W przypadku obecności guza w badaniu USG oraz niskich stężeń markera CA 125 zaleca się wykonanie oznaczenia antygenu karcinoembrionalnego (CEA) oraz określenia stosunku stężenia CA 125:CEA. W przypadku stosunku powyżej 25 – wymaga to różnicowania z guzem jelita grubego.

Planowanie leczenia raka jajnika przez zespół multidyscyplinarny

Prawidłowe zaplanowanie leczenia ma decydujące znaczenie dla jego przeprowadzenia. W planowaniu leczenia raka jajnika należy uwzględnić następujące elementy:

- uzyskanie rozpoznania;
- leczenie operacyjne;
- lub zastosowanie chemioterapii neoadjuwantowej;
- chemioterapię po leczeniu operacyjnym (adjuwantową);
- terapię biologiczną lekami antyangiogennymi;
- terapię biologiczną inhibitorami PARP u kobiet z mutacją germinálną lub somatyczną w genach *BRCA1* i *BRCA2*;
- monitorowanie chorych, rozpoznanie nawrotów.

Rozpoznanie histologiczne

Warunkiem wstępnym koniecznym do zaplanowania leczenia jest uzyskanie potwierdzenia obecności procesu nowotworowego, czyli uzyskanie rozpoznania histologicznego. Można je uzyskać poprzez biopsję guza. U chorych, które nie kwalifikują się do pierwotnej operacji cytoredukcyjnej, należy rozważyć wykonanie laparoskopii lub biopsji gruboigłowej guza przez powłoki brzuszne.

Chore z histologicznie potwierdzonym rakiem jajnika powinny mieć wykonane badania genetyczne w kierunku nosicielstwa mutacji w genach *BRCA*. Dnia 1 września 2016 roku wprowadzono program lekowy umożliwiający zastosowanie w platinowrażliwym, nawrotowym raku jajnika u chorych z mutacją germinálną lub somatyczną leczenia biologicznego inhibitorem PARP.

Kwalifikacja do zabiegu operacyjnego lub chemioterapii neoadjuwantowej

Kwalifikacja jest procedurą niezwykle ważną, ponieważ wykonanie optymalnej operacji cytoredukcyjnej jest podstawowym elementem poza stopniem zaawansowania klinicznego decydującym o wyleczeniu chorej. Prawidłowa kwalifikacja powinna się opierać na wynikach badań obrazowych oraz doświadczeniu operatora. W wieloośrodkowych badaniach potwierdzono, że odroczone

cytoredukcja po leczeniu neoadjuwantowym nie wpływa negatywnie na wyniki leczenia. Badania obrazowe wykonane na etapie kwalifikacji chorej powinny obejmować tomografię komputerową klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy mniejszej. Decyzję o zakwalifikowaniu chorej do operacji lub leczenia cytostatykami podejmuje zespół interdyscyplinarny. Operacja powinna być wykonana w ośrodku dysponującym co najmniej oddziałem intensywnej terapii oraz z możliwością wykonania śródoperacyjnego badania histologicznego.

Chemioterapia neoadjuwantowa i terapia antyangiogenna

Chemioterapię neoadjuwantową stosuje się w zaawansowanym raku jajnika, głównie w III stopniu klinicznego zaawansowania. Leczenie biologiczne lekami antyangiogennymi prowadzi się zgodnie z zasadami aktualnie obowiązującego programu lekowego w stopniach FIGO III i IV. Stopień klinicznego zaawansowania według FIGO określa się na podstawie obecności ognisk nowotworu w różnych miejscach anatomicznych. Ocena taka jest możliwa tylko po otwarciu jamy brzusznej. Rozpoczęcie leczenia na podstawie badania cytologicznego płynu z jamy brzusznej nie pozwala na określenie stopnia klinicznego zaawansowania i tym samym chora nie kwalifikuje się do leczenia biologicznego. Zaleca się zatem raczej wykonywanie laparoskopii diagnostycznej na etapie ustalania rozpoznania, ponieważ takie postępowanie przy dyskwalifikacji z pierwotnej operacji oferuje chorej dodatkową opcję leczenia.

Chemioterapię neoadjuwantową prowadzi się przez 3 cykle według ogólnie przyjętych reguł, a następnie powinna zostać dokonana powtórna ocena przez zespół interdyscyplinarny. Chore z rakiem platynowrażliwym typu II zwykle kwalifikują się po tym czasie do optymalnej cytoredukcji. U chorych ze stabilizacją choroby oraz chorych z progresją należy rozważyć zmianę schematu cytostatyków oraz podjąć ponowną ocenę kwalifikującą po kolejnych 3 cyklach.

Należy pamiętać, że jednoczesne leczenie antyangiogenne ze względu na swoje działania niepożądane wymusza odroczenie zabiegu operacyjnego na co najmniej 4 tygodnie po ostatnim podaniu leku.

Chemioterapia po leczeniu operacyjnym

Do chemioterapii nie kwalifikuje się chorych w stopniu FIGO IA i IB G1 i G2. U chorych nieoptymalnie wystopniowanych (niekompletny staging chirurgiczny), ale z wynikiem sugerującym chorobę ograniczoną do jajników należy rozważyć stosowanie chemioterapii. Indywidualna rozmowa z chorą oraz dokumentacja podjętych ustaleń jest konieczna. Po pierwotnej cytoredukcji zaleca się 6 cykli chemioterapii. Nie włączamy leczenia biologicznego. Po wykonaniu suboptymalnej cytoredukcji chora kwalifikuje się do chemioterapii oraz leczenia antyangiogennego. Chemioterapię należy rozpocząć nie później niż 4 tygodnie

po operacji. Przed leczeniem właściwe jest założenie portu do dużego naczynia, ponieważ u chorych na raka jajnika leczenie jest w większości przypadków długotrwałe.

Chore zdyskwalifikowane z leczenia operacyjnego

Do tej grupy należą chore, których stopień sprawności uniemożliwia wykonanie zabiegu operacyjnego. Najczęściej są to chore z wysiękiem w opłucnej i potwierdzoną histologicznie obecnością komórek nowotworowych w płynie. Również chore, u których w czasie leczenia neoadjuwantowego zaobserwowano progresję choroby, nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego. Otrzymują one chemioterapię oraz leczenie antyangiogenne.

Kontrola po leczeniu oraz rozpoznawanie nawrotów

Każda chora po zakończonym leczeniu raka jajnika powinna być poddana kontroli onkologicznej w ośrodku, w którym była leczona (przez okres 5 lat). Po tym czasie kontrolę może przejąć lekarz ginekolog.

Badanie kontrolne polega na badaniu podmiotowym, wykonywaniu badania ginekologicznego oraz badania USG raz na 3 miesiące w ciągu 2 lat od zakończenia leczenia, a następnie raz na 6 miesięcy. W przypadku podejrzenia nawrotu należy ocenić stężenie CA 125, jeśli było podwyższone w czasie trwania choroby. Chore, u których rozpoznano nawrót, należy skierować do zespołu interdyscyplinarnego.

Załączniki

1. RMI

- Wskaźnik RMI wyliczany jest na podstawie:
- stężenia Ca 125 w surowicy krwi (Ca125);
 - statusu menopauzalnego pacjentki (M);
 - liczby punktów w skali oceny USG (U).

Jest to iloraz punktów przyznawanych za poszczególne cechy $RMI = U \times M \times Ca\ 125$.

2. Skala oceny USG

Przyznajemy 1 punkt za każdą z następujących cech:

- wielokomorowe zmiany;
- ogniska lite w guzie;
- obecność przerzutów;
- wodobrzusze;
- zmiany obustronne.

U = 0 (dla wyniku = 0 pkt), U = 1 (dla wyniku = 1 pkt);
U = 3 (dla wyniku = 2–5 pkt).

Status menopauzalny: 1 pkt przed menopauzą; 3 pkt pacjentki po menopauzie (pacjentki, które nie miesiączkowały od ponad roku lub kobiety po 50. rż. po usunięciu macicy).

Stężenie Ca125 wyrażone w IU/ml.