

Kolejne rozczarowanie badaniami przesiewowymi w kierunku raka jajnika

CHARLES J. LOCKWOOD, MD, MHCM

Rak jajnika jest nowotworem narządu rodnego wzbudzającym prawdopodobnie największe obawy wśród kobiet i pracowników opieki zdrowotnej. Wprawdzie w 2011 r. ponad 50% nowo rozpoznanych nowotworów złośliwych będą stanowiły raki piersi, płuca i jelita grubego, a na raka jajnika przypadnie zaledwie 3% nowych rozpoznań, stanie się on powodem zgonu co najmniej 5% kobiet z przyczyn onkologicznych.¹

Ryzyko zachorowania na raka jajnika w ciągu całego życia wynosi tylko około 2%. Co roku jest on rozpoznawany u około 22 000 kobiet, ale powoduje zgon aż 13 850.¹ Obawy budzi nie tyle częstość występowania tego nowotworu, ile brak objawów z jego strony oraz brak metody wczesnego rozpoznania. Z tego powodu rak jajnika jest zwykle diagnozowany w późnym stadium zaawansowania i rokowanie jest złe.

Srodze zawiedli się ci, którzy liczyli, że rutynowe wykonywanie badań przesiewowych, polegających na skojarzeniu oznaczania stężenia antygeny rakowego 125 (CA-125) w surowicy z badaniem ultrasonograficznym miednicy mniejszej, umożliwi wcześniejsze rozpoznawanie nowotworu i wydłużenie czasu przeżycia chorych.

W Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial uczestniczyła duża kohorta osób bez objawów, w wieku 55-74 lat. Kobiety randomizowano do grupy, w której co roku wykonywano badania przesiewowe, tj. oznaczano stężenie CA-125 w surowicy przez 6 lat i wykonywano ultrasonograficzne badanie przezpochwowe przez 4 lata ($n=34\ 253$), albo do grupy poddawanej typowej kontroli ($n=34\ 304$).² Jajniki uznawano za nieprawidłowe, jeśli ich całkowita objętość lub objętość ich torbieli przekraczała 10 cm³ albo w świetle torbieli uwidoczono struktury lite bądź brodawkowate. Badania przesiewowe przeprowadzono w latach 1993-2001, a chore obserwowano do 13 lat (mediana 12,4 roku, zakres 10,9-13,0 lat), aby ustalić, czy rozwinął się u nich nowotwór lub czy też zmarły z jego powodu.

Przyczynę zgonu określano na podstawie starannej analizy świadectwa zgonu i dokumentacji medycznej. Głównym punktem końcowym badania była umieralność z powodu raka jajnika, pierwotnego nowotworu otrzewnej lub raka jajowodu. Wśród drugorzędowych punktów końcowych znalazły się: częstość występowania raka jajnika, a także powikłania badań przesiewowych i wykonywanych procedur diagnostycznych. W grupie rutynowej kontroli znalazła się minimalna podgrupa kobiet, u których oznaczono stężenie CA-125 (2,3-3,2% rocznie) lub wykonywano przezpochwowe badanie ultrasonograficzne (2,7-4,6% rocznie). W grupie badanej przestrzeganie zasad prowadzenia badań przesiewowych było duże (około 80%).

Autorzy badania PLCO nieznacznie częściej rozpoznawali raka jajnika w grupie przesiewowej niż w poddawanej rutynowej kontroli (u 212 kobiet [5,7 na 10 000 osobołat] w porównaniu ze 176 kobietami [4,7 na 10 000 osobołat], ryzyko względne [RR] 1,21, 95% przedział ufności [PU] 0,99-1,48). Co ciekawe, raki jajowodów i pierwotne nowotwory otrzewnej stanowiły w obu grupach odpowiednio 20 i 14% nowotworów jajnika.

Kluczowym wynikiem tego badania był brak różnic w umieralności z powodu raka jajnika między grupą poddawaną badaniom przesiewowym i kontrolną (118 zgonów [3,1 na 10 000 osobołat] vs 100 zgonów [2,6 na 10 000 osobołat], RR zgonu 1,18, 95% PU 0,82-1,71). O braku skuteczności badań przesiewowych świadczyło niewykazanie różnic w stopniu zaawansowania raków jajnika rozpoznawanych w obu grupach. Nowotwór w III lub IV stopniu zaawansowania rozpoznawano w nich odpowiednio u 77 i 78% chorych. Między grupami nie stwierdzono też różnic w umieralności z jakiegokolwiek przyczyny.

Najbardziej przykra w tym badaniu okazała się jednak analiza wyników fałszywie dodatnich u 3285 kobiet, z których 1080 operowano, a u 15% z nich wystąpiło co najmniej jedno poważne powikłanie, np. zakażenie, uszkodzenie innych narządów w trakcie zabiegu lub powikłania ze strony układu sercowo-naczyniowego bądź oddechowego. Autorzy badania słusznie uznali, że wykonywanie badań przesiewowych nie przyczynia się do zmniejszenia umieralności kobiet z powodu raka jajnika.

Dr Lockwood, Redaktor Naczelny Contemporary Ob/Gyn, Anita O'Keefe Young Professor, chair, Department of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Sciences, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut.

Kluczowe zagadnienia

- Autorzy badania PLCO stwierdzili, że w grupie przesiewowej raka jajnika rozpoznawano nieznacznie częściej niż w grupie poddawanej rutynowej kontroli.
- Wśród 3285 kobiet z fałszywie dodatnim wynikiem badania przesiewowego u 1080 przeprowadzono leczenie operacyjne, a u 15% z nich wystąpiło co najmniej jedno poważne powikłanie pooperacyjne.

Ograniczenia biologiczne aktualnych schematów badań przesiewowych w kierunku raka jajnika

Jedną z możliwych przyczyn tłumaczących rozczarowujące wyniki badania PLCO jest to, że rak jajnika bywa uleczalny, jeśli jego ognisko pierwotne w chwili ustalenia rozpoznania jest mniejsze niż ogniska wykrywane za pomocą oznaczania stężenia CA-125 i diagnostyki ultrasonograficznej z uwzględnieniem powszechnie przyjętych wartości granicznych. Zastosowanie mniejszych wartości odcinających dla stężeń CA-125 i wielkości torbieli jajnika w ultrasonografii mogłoby jednak znacznie zwiększyć liczbę wyników fałszywie dodatnich i stać się przyczyną wyraźnego zwiększenia liczby powikłań jatrogennych. Ów brak odpowiednich dodatnich wartości przepowiadających utrudnia opracowanie skutecznych biochemicznych testów przesiewowych.³ Równie przygnębiającym aspektem badania PLCO było to, że chociaż w grupie badań przesiewowych nieco częściej rozpoznawano raka jajnika, umieralność chorych z jego powodu się nie zmieniła. Zdaniem autorów obecnie stosowane badania przesiewowe pozwalają raczej na rozpoznawanie wolno rosnących nowotworów o mniejszym znaczeniu klinicznym, a nie guzów agresywnych, zagrażających życiu.

Jaki powinien być następny krok w badaniach przesiewowych w kierunku raka jajnika?

Niemożliwość opracowania minimalnie inwazyjnych i taniych testów oceniających wiarygodność wyników wstępnych badań przesiewowych w kierunku raka jajnika może ostatecznie hamować postęp we wczesnym rozpoznawaniu tego nowotworu. Wyniki przesiewowej diagnostyki cytologicznej w kierunku wczesnego rozpoznania raka szyjki macicy można potwierdzić za pomocą kolposkopii. Z kolei po uzyskaniu podejrzanego wyniku przesiewowej mammografii dalsze badania w kierunku raka piersi to MR, ultrasonografia i biopsja guza. Dodatni wyniki testu wykrywającego krew utajoną w kale weryfikuje kolonoskopia. Niestety, nie opracowano jeszcze sekwencji takich badań weryfikujących podejrzenie raka jajnika.

Próbie rozwiązania tego problemu podjęto w Wielkiej Brytanii. Oceniono przyjęte w tym kraju algorytmy badań przesiewowych, polegające na długotrwałych oznaczeniach zmian stężeń CA-125 weryfikowanych wynikiem ultraso-

nografii wykonywanej jako drugie badanie.⁴ Na pierwszy rzut oka ta strategia łączenia badań przesiewowych (multimodal screening, MMS) wydawała się zwiększać ich swoistość i dodatnią wartość predykcijną. Skates i wsp. stwierdzili, że swoistość i czułość MMS w przedklinicznym wykrywaniu raka jajnika wyniosły odpowiednio 98 i 86%.

W dużym randomizowanym badaniu obserwacyjnym Menon i wsp. porównali wyniki uzyskane u 50 078 kobiet poddanych badaniom przesiewowym CA-125 MMS z wynikami uzyskanymi u 48 230 kobiet ocenianych przesiewowo jedynie za pomocą badania ultrasonograficznego.⁵ Stwierdzili, że czułość, swoistość i dodatnia wartość predykcyjna rozpoznania pierwotnego ogniska raka jajnika lub raka jajowodu wyniosły dla metody MMS odpowiednio 89,4, 99,8 i 43,3% w porównaniu odpowiednio do 84,9, 98,2 i 5,3% dla przesiewowej ultrasonografii.

Niestety, między grupami nie wykazano różnic w stopniu zaawansowania nowotworu w chwili rozpoznania ani w czułości metod. Autorzy odnotowali natomiast istotną różnicę w swoistości MMS ($p < 0,0001$). W grupie MMS operowano mniej kobiet niż w grupie przesiewowej wykonywanej badania ultrasonograficznego (0,2 vs 1,8%, $p < 0,0001$). Zastosowanie MMS może zmniejszyć częstość uzyskiwania wyników fałszywie dodatnich, nie wiadomo jednak, czy wpłynie to na wskaźniki całkowitej umieralności.

Podsumowanie

Co wobec tego możemy zaoferować naszym pacjentkom? Obecnie nie należy zalecać wykonywania badań przesiewowych w kierunku raka jajnika kobietom bez objawów i obciążonych niewielkim ryzykiem. Nie udowodniono również skuteczności badań przesiewowych wykonywanych u kobiet nosicielek mutacji zarodkowych (np. genów *BRCA1*, *BRCA2* oraz *MLH1* i *MLH2* w zespołach Lynch).⁶⁻⁸ U kobiet obciążonych zwiększonym ryzykiem rozwoju raka jajnika należałoby profilaktycznie usuwać przydatki w okresie, gdy rezygnują one z posiadania kolejnych dzieci. Ponieważ uzyskano pewne dowody świadczące o zmniejszeniu ryzyka zachorowania dzięki przyjmowaniu doustnych środków antykoncepcyjnych, autor zaleca ich stosowanie aż do czasu operacji.

Podsumowując, najwyższy czas, aby podjąć wspólne zbiorowe działania narodowe zmierzające do lepszego zrozumienia biologii tej budzącej groźbę choroby, a następnie opracować czulsze i bardziej swoiste badania przesiewowe.

Contemporary OB/GYN, Vol. 56, No. 8, August 2011, p. 8. Another disappointment for ovarian cancer screening.

PIŚMIENICTWO

1. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin.* 2010; 60(5):277-300.
2. Buys SS, Partridge E, Black A, et al. Effect of screening on ovarian cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Randomized Controlled Trial. *JAMA.* 2011;305(22):2295-2303.
3. Clarke-Pearson DL. Clinical practice. Screening for ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2009;361(2):170-177.

4. Skates SJ, Menon U, MacDonald N, et al. Calculation of the risk of ovarian cancer from serial CA-125 values for preclinical detection in postmenopausal women. *J Clin Oncol.* 2003;21(10 Suppl):206s-210s.
5. Menon U, Gentry-Maharaj A, Hallett R, et al. 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(4):327-340.
6. Lacey JV Jr, Greene MH, Buys SS, et al. Ovarian cancer screening in women with a family history of breast or ovarian cancer. *Obstet Gynecol.* 2006;108(5):1176-1184.
7. Vasen HF, Tesfay E, Boonstra H, et al. Early detection of breast and ovarian cancer in families with BRCA mutations. *Eur J Cancer.* 2005;41(4):549-554.
8. Olivier RI, Lubsen-Brandsma MA, Verhoef S, van Beurden M. CA125 and transvaginal ultrasound monitoring in high-risk women cannot prevent the diagnosis of advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2006;100(1):20-26.

KOMENTARZ

Prof. dr hab. n. med. Mariusz Bidziński
Klinika Nowotworów Płciowych Kobięcych
Centrum Onkologii – Instytut w Warszawie

Charles J. Lockwood w swoim artykule wyraźnie wykazuje, że nie posiadamy skutecznych narzędzi profilaktycznych dla kobiet w celu zapobieżenia lub wczesnego wykrycia raka jajnika, jajowodu lub otrzewnej. Ta smutna refleksja poparta jest dodatkowo danymi epidemiologicznymi. W Polsce wg Krajowego Rejestru Nowotworów w 2008 roku zachorowało na raka jajnika ponad 3300 kobiet, zaś blisko 2100 kobiet zmarło. Statystyka jest przerażająca i podkreśla potrzebę pilnego poszukiwania metod profilaktycznych.

Dotychczasowe próby połączenia badania ultrasonograficznego z oznaczaniem stężenia markera CA 125 okazały się nieskuteczne, czego wyrazem jest przedstawiony artykuł.

Łączne oznaczanie stężeń CA 125 i HE4, który jest podfrakcją 4 ludzkiego białka z komórek nabłonkowych najądrza, kodowanego przez gen *WFDC2*, może pomóc w diagnostyce różnicowej guza. Nadekspresja tego genu związana jest ze zwiększonym stężeniem HE4 w surowicy chorych na raka jajnika. Oznaczenie CA 125 i HE4 z uwzględnieniem stanu hormonalnego kobiet (przed i po menopauzie) może być użyteczne w różnicowaniu guzów łagodnych miednicy od wczesnych postaci raka, na co wskazują w swojej pracy Moore R. i wsp.¹

Barierą jest brak pomysłu na skuteczne, dostępne i tanie narzędzie do oceny zmian zachodzących w jajnikach czy jajowodach. Struktury te nie mają zdefiniowanych wyznaczników klinicznych mogących wcześniej sygnalizować powstanie patologii o charakterze nowotworu. Obecnie dyskutuje się,

czy takie wczesne sygnały mogą pojawiać się u kobiet z mutacjami genów predysponujących do zachorowania na raka jajnika. Trwają badania nad poszukiwaniem molekularnych narzędzi profilaktycznych, choć zapewne nie nastąpi to w najbliższym czasie.

Co zatem czynić dla skuteczniejszego wykrywania nowotworów jajnika czy jajowodu? W grupach z predyspozycjami rodzinnymi istnieje możliwość chirurgicznego usunięcia przydatków, co istotnie redukuje możliwość zachorowania na raka o 80-90%.² Krajem o najwyższym wskaźniku takich zabiegów w wyżej wymienionej grupie kobiet jest Norwegia, gdzie odnotowuje się ponad 70% zgłaszalność na takie operacje. Mając na uwadze jednak znaczący odsetek działań niepożądanych zarówno zabiegów, jak i skutków odległych niedoborów hormonów jajnikowych, zawsze taka decyzja powinna być poprzedzona wnikliwą rozmową w poradni genetycznej z udziałem genetyka klinicznego i klinicysty. Inną alternatywą jest stosowanie środków antykoncepcyjnych, choć tu barierą jest wzrost zachorowań na raka piersi w grupie przewlekłe stosujących środki hormonalne.

Frustracja wynikająca z braku skutecznych metod profilaktyki raka jajnika nie może jednak osłabiać zaangażowania w poszukiwaniu nowych i skutecznych metod diagnostycznych, co w końcu nastąpi, czego życzę wszystkim kobietom i nam, lekarzom stawiającym czoła tak wymagającemu i trudnemu przeciwnikowi.

PIŚMIENNICTWO:

1. Moore R, Brown A, Miller M i wsp. The use of multiple novel tumor biomarkers for the detection of ovarian carcinoma in patients with a pelvic mass. *Gynecol Oncol.* 2008;108:402-408.
2. Domchek SM, Rebbeck TR. Prophylactic oophorectomy in women at increased cancer risk. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2007;19:27-30.