

Rolul medicului de familie în screening-ul cancerului ovarian

The role of general practitioner in ovarian cancer screening

Asist. Univ. Dr. ALICE BĂLĂCEANU

Clinica Medicală, Spitalul Județean Ilfov, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carola Davila”, București

REZUMAT

Cancerul ovarian reprezintă 3% dintre cancerele la femei și constituie a 5-a cauză de deces prin cancer, după cancerul pulmonar, de sân, colorectal și pancreatic. În general, cancerul ovarian a fost considerat „silent killer”, datorită simptomatologiei minime, atipice, adesea apărută în stadii tardive. În prezent, este considerat mai degrabă „noisy killer”, cu durere pelvină, durere abdominală, creșterea abdomenului, meteorism, inapetență sau sațietate precoce. CA125 și ecografia Doppler transvaginală sunt metodele diagnostice principale. Ecografia pelvi-abdominală efectuată în condiții bune, de către o persoană avizată, la o pacientă cu simptome digestive sau genito-urinare nespecifice poate fi esențială în diagnosticul precoce al cancerului ovarian.

Cuvinte cheie: cancer ovarian, screening

ABSTRACT

Ovarian cancer represents 3% of cancers to women and it is the fifth cause of death by cancer, after pulmonary, breast, colorectal and pancreatic cancer. Generally ovarian cancer was considered “silent killer”, because of the atypical, minimal symptoms, often in late stages. Nowadays is almost “noisy killer”, with pelvic or abdominal pain, increased abdominal size, bloating, difficulty eating, early satiety. CA125 and Doppler transvaginal ultrasonography are the main diagnostic methods. Pelvic and abdominal ultrasonography, performed in good conditions, to a patient with nonspecific symptoms, digestive or genito-urinary, could be essential in early diagnostic of ovarian cancer.

Key words: ovarian cancer, screening

Cancerul ovarian reprezintă 3% dintre cancerele la femei și constituie a 5-a cauză de deces prin cancer la femei, după cancerul pulmonar, de sân, colorectal și pancreatic. În SUA, cancerul ovarian are o incidență ajustată la vârstă de 12,5/100.000 femei (1), în timp ce incidența

raportată a cancerului ovarian în UE este de 18/100.000 femei/an, iar mortalitatea de 12/100.000 femei/an. (2) Vârsta medie de diagnostic a cancerului ovarian este de 63 ani. (2)

Incidența cancerului ovarian și rata mortalității cresc cu vârsta, atingând un vârf în decada a 8-a. Dacă la femeile sub 20 ani incidența

Adresă de corespondență:

Asist. Univ. Dr. Alice Bălăceanu, Spitalul Clinic Județean Ilfov, B-dul Basarabia Nr. 49-51, București
e-mail: alicabalaceanu@yahoo.com

cancerului ovarian este de 0,7/100.000 și mortalitatea de 0,04/100.000, la peste 75 de ani incidența devine 55,6/100.000 de femei și mortalitatea de 55,2/100.000. (1)

Factorii de risc pentru cancer ovarian sunt: istoricul familial și sindroamele genetice asociate. Sindromul de cancer de sân și ovarian ereditar, care apare la 1/500 femei și reprezintă 12% dintre cancerurile ovariene, este caracterizat de o mutație autozomal dominantă a genelor BRCA1 sau BRCA2. Acest sindrom crește riscul de cancer de sân, ovarian, pancreatic și prostatic și este asociat cu un risc de cancer ovarian de 23-54%. (1). În sindromul de cancer colorectal nonpolipozic ereditar (sindrom Lynch II) apare o mutație autozomal dominantă care crește riscul de cancer colorectal nonpolipozic, endometrial, de sân și ovarian. Riscul de cancer ovarian la purtătorii acestei mutații pe parcursul vieții este de 12%. (1) Alți factori de risc asociați cu cancer ovarian sunt: menarha timpurie, endometrioza, tratamentul substitutiv estrogenic peste 5 ani, diete bogate în grăsimi, menopauza tardivă, numărul redus de sarcini. Factorii asociați cu reducerea riscului de cancer ovarian sunt: alăptarea mai mult de 18 luni, menopauza timpurie, multiparitatea (riscul scade cu fiecare sarcină adițională), menarha tardivă, anticoncepționale orale, dieta redusă în grăsimi, histerectomia, ligatura tubară (datorită scăderii fluxului sangvin utero-ovarian, care limitează expunerea locală la factorii hormonal sau potențial carcinogeni). Ruptura ovariană repetată prin ovulație și procesul de reparare teoretic creează oportunități pentru mutații genetice maligne. (1)

Se consideră că aproximativ 1/3 dintre cei care trăiesc în țările civilizate vor muri de cancer. Multe din aceste cancere sunt simptomatice și mulți dintre pacienți se prezintă inițial la medicul de familie. (3) De multe ori, simptomele sunt nespecifice, adesea de ordin digestiv și medicul de familie ori nu se gândește la cancer ovarian ca prim diagnostic cu aceste simptome, ori consideră că este improbabil și nu recomandă examen de specialitate sau investigații suplimentare timpurii. În general, cancerul ovarian a fost considerat „silent killer“, datorită simptomatologiei minime, atipice, adesea apărută în stadii tardive. (4) Dar termenul de ucigaș silențios este în prezent considerat greșit. Toate studiile de asistență medicală primară arată că simptomele sunt comune și, în general, sunt raportate medicului de familie. În prezent, este considerat mai degrabă „noisy killer“, dar problema constă în faptul că aceste simptome sunt nespecifice: oboseala, durerea abdominală, polakiuria apar

frecvent inițial. Distensia abdominală are un risc relativ crescut de cancer, cu o valoare predictivă pozitivă de 2,5%. (5)

Deși un singur simptom digestiv, genitourinar sau ginecologic este nespecific pentru cancerul ovarian, a fost propus un index al simptomelor, bazat pe studii retrospective ale simptomatologiei la femeile diagnosticate cu cancer ovarian. Prezența unuia dintre cele 6 simptome (durere pelvină, durere abdominală, creșterea abdomenului, meteorism, inapetență sau sațietate precoce) ce apar mai mult de 12 zile/lună, mai mult de 1 an, are o sensibilitate de 56,7% pentru cancer ovarian în stadiu timpuriu și de 79,5% pentru cancer ovarian în stadiu avansat. (6) Examenul clinic este important nu numai în evaluarea unei mase pelvine, dar și a posibilei boli metastatice: ascita, ganglionii inghinali, axilari, supraclaviculari, determinarea secundară pulmonară.

Markerii tumorali ovarieni au fost intens cercetați în diverse studii, dar relevanță are în prezent numai CA125, cu specificitate bună, dar sensibilitate necunoscută. Interpretarea CA125 poate fi dificilă, pentru că alte condiții și stări fiziologice pot fi asociate cu creșterea nivelului CA125, inclusiv boala inflamatorie pelvină, endometrioza, chistul ovarian funcțional, menstruația, sarcina, fibroamele, chirurgia abdominală recentă, hepatita, peritonita, precum și în alte neoplazii, de sân, pancreas, colon, plămân, endometru. CA125 este crescut la 95% dintre pacientele cu stadiu avansat, dar numai la 50% dintre cele cu stadiu I de boală. În diagnosticul diferențial dintre benign și malign, CA125 are o sensibilitate de 61-90%, specificitate de 71-93%, valoare predictivă pozitivă 35-91% și valoare predictivă negativă de 67-90%. Sensibilitatea, specificitatea și valoarea predictivă pozitivă maximă este aplicabilă la femeile postmenopauză, cu o masă anexială cunoscută. ACOG recomandă evaluarea de către un ginecolog oncolog a pacientelor cu nivelul CA125 > 200 u/ml premenopauzal și >35 u/ml postmenopauzal. (7,8,9)

Pacientele tinere cu mase anexiale, suspicinate de tumori ovariene germinale, au niveluri crescute de beta HCG, alfa-fetoproteină, lactic dehidrogenază, neuron-specific enolază.

Mai mult de 30 de markeri serici tumorali au fost evaluați în combinație cu CA 125, dar creșterea sensibilității a fost de numai 5-10% peste cea dată de CA125, fiind asociată cu o scădere a specificității, astfel încât utilizarea lor în detecția timpurie și supraviețuirea în cancerul ovarian nu a fost încă stabilită. (8)

Ecografia Doppler transvaginală este utilizată ca prima metodă în evaluarea inițială a maselor

anexiale. Are o sensibilitate de 86% și o specificitate de 91%. Ea a fost intensiv testată în studii de screening, având caracteristici de performanță bună, deși este riscant să fie extrapolate de la populația de screening la populația simptomatică. Ecografia transvaginală este superioară ecografiei abdominale pentru detalii de structură și mărime a ovarelor. Se consideră în general că limita superioară a volumului ovarian este de 20 cm³ în premenopauză și 10 cm³ în postmenopauză. (8,13) Imaginile ecografice sugestive de cancer includ: formațiuni complexe, cu zone chistice și solide, perete gros (>3 mm), septuri groase, proiecții papilare, număr crescut de vase tortuoase. (Fig 1, 2, 3)



FIGURA 1. Ecografie transvaginală: imagine chistică complexă, cu formațiuni papilare intens vascularizate



FIGURA 2. Ecografie transvaginală: imagine chistică complexă, cu zone solide ecogene intens vascularizate și zone lichidiene, probabil hemoragice

Există 2 trialuri randomizate, în desfășurare, de screening a cancerului ovarian. Au fost raportate rezultate preliminare, dar rezultatele finale, inclusiv de supraviețuire, vor fi raportate abia în 2014. În Prostate, Lung, Colon and Ovarian Cancer Screening Trial au fost înrolate 34.261 de femei sănătoase, cu vârste între 55 și 74 de ani,

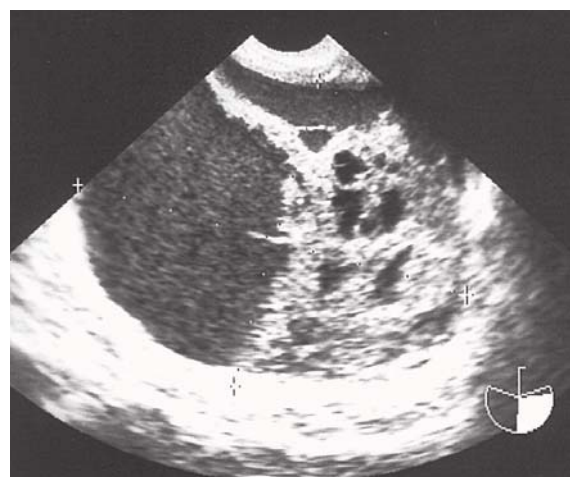


FIGURA 3. Ecografie transvaginală: imagine chistică complexă, cu septuri groase, intens vascularizate, anarhic distribuite și zonă lichidiană, cu flocoane ecogene, probabil hemoragică

la care s-au efectuat anual CA125 și ecografia transvaginală. Dintre acestea, pe parcursul a 4 ani de screening, 5,1% au avut cancer ovarian, 72% dintre cazuri diagnosticate în stadiile III și IV.

Cel de-al doilea studiu larg de screening este în desfășurare în UK, United Kingdom Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening, în care au fost înrolate 202.638 de femei în postmenopauză, cu vârste cuprinse între 50 și 74 de ani, considerate cu risc mediu de cancer ovarian. S-au efectuat examen pelvin (grupul de control), ecografie transvaginală (grupul ecografic) și grupul multimodal, cu determinare CA125, iar în cazul în care acesta era crescut, și evaluare ecografică transvaginală, urmărite timp de 4 ani. În grupul ecografic, 845 de paciente (1,8%) au necesitat tratament chirurgical, 24 dintre acestea fiind diagnosticate cu cancer invaziv. În grupul multimodal, 97 (0,2%) au necesitat intervenție chirurgicală, 34 fiind cu cancer invaziv. Din totalul de 58 de cazuri de cancer ovarian diagnosticat în ambele grupuri, 48% au fost în stadiile I și II. Comparativ cu ecografia transvaginală singură, screening-ul multimodal are o specificitate semnificativ mai mare (99,8% vs 98,2%) și o valoare predictivă înalt pozitivă (35,1% vs 2,8%), în timp ce sensibilitatea nu diferă semnificativ între cele 2 grupuri. Rezultatele finale vor fi disponibile abia în 2014, când va putea fi evaluată și mortalitatea ulterioară screening-ului. (8,10,11)

Pentru femeile cu risc crescut de cancer ovarian, care nu fac salpingooforectomie bilaterală profilactic, National Comprehensive Cancer Network (NCCN) recomandă ecografia transvaginală și CA125 la fiecare 6 luni, în zilele 1-10 ale ciclului menstrual, începând de la vârsta de 35

de ani sau cu 5-10 ani mai devreme decât cea mai mică vârstă de diagnostic al cancerului ovarian în familie. Pentru purtătorii sindroamelor de cancer colorectal nonpolipozic ereditar, NCCN recomandă ecografie transvaginală anuală. (12)

Rolul altor metode radiologice în diagnosticul maselor anexiale este limitat: RMN-ul este recomandat ca a doua metodă de diagnostic imagistic, în cazul unui diagnostic diferențial incert al masei anexiale evaluate ecografic, cu sensibilitate de 91%, dar specificitate de numai 88%. Tomografia computerizată este utilizată în evaluarea preoperatorie sau în supravegherea ulterioară, cu sensibilitate de 90% și specificitate de 75%. Tomografia cu emisie de pozitroni este recomandată în cazul cancerului ovarian diagnosticat, fie pentru depistarea recurențelor când crește CA125, fie pentru diagnosticarea metastazelor, în asociere cu tomografia computerizată, având o sensibilitate de 67% și o specificitate de 79%. (14,15)

Diagnosticul definitiv de cancer ovarian epitelial necesită rezultat anatomo-patologic. Diagnosticul anatomopatologic se pune în acord cu clasificarea WHO: seros, mucinos, endometrioid, cu celule clare, cu celule tranzitionale, mixt și

nediferențiat. Nivelul CA125 în timpul chimioterapiei se corelează cu răspunsul tumoral și cu supraviețuirea. (16)

Neoplaziile non-epiteliale ale ovarelor întrunesc 10% dintre toate cancerurile ovariene. Tumorile cu celule germinale se întâlnesc la persoanele tinere și reprezintă 5% dintre neoplaziile ovariene și 80% dintre neoplaziile ovariene ale preadolescentelor, în timp ce tumorile stromale ale cordoanelor sexuale sunt mai frecvente la femeile adulte. (17)

Cunoscând toate aceste lucruri, care este rolul medicului de familie în diagnosticul precoce al cancerului ovarian? În primul rând, în stabilirea populației țintă pentru screening, cunoscând antecedentele personale și heredo-familiale, factorii de risc. În al doilea rând, în evaluarea simptomatologiei dispeptice persistente și, nu în ultimul rând, prin utilizarea pe scară largă a ecografiei pelvi-abdominale, în condițiile în care pacienta este pregătită corespunzător unei evaluări ultrasonografice de calitate și medicul este avizat în privința fiziopatologiei ginecologice (chisturi foliculare, chist de corp luteal), cu efectuarea ecografiei pelvine în primele 10 zile ale ciclului menstrual, în încercarea de depistare cât mai timpurie a cancerului ovarian.

BIBLIOGRAFIE

1. **Roett M.A., Evans P.** – Ovarian cancer: An overview. *Am Fam Physician* 2009; 80(6):609-616
2. **Aebi S., Castiglione M., ESMO Guidelines Working Group.** – Newly and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO clinical recommendations for diagnostic, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2009; 20 Suppl 4:21-3
3. **Hamilton W.** – Five misconceptions in cancer diagnosis. *Br J Gen Pract* 2009;59:441-447
4. **Varlas A., Bălăceanu A., Varlas V.** – Neoplasm ovarian stadium IV. Infecție urinară joasă. Gastrită hiperemică. *Infomedica* 2001, 11: 45-47
5. **Hamilton W., Peters T.J., Bankhead C., Sharp D.** – Risk of ovarian cancer in women with symptoms in primary care: population based case-control study. *BMJ* 2009; 339; b2719 doi:10.1136/bmj.b2719
6. **Goff B.A., Mandel L.S., Drescher C.W., et al.** – Development of an ovarian cancer symptom index: possibilities for earlier detection. *Cancer* 2007; 109(2): 221-227
7. **American College of Obstetricians and Gynecologists.** – ACOG Practice Bulletin. Management of adnexal masses. *Obstet Gynecol* 2007; 110(1): 201-214
8. **Clarke-Pearson D.L.** – Screening for ovarian cancer. *NEJM* 2009; 361:170-177
9. **Anderson G.L.** – Ovarian cancer biomarker screening: still too early to tell. *Women's Health* 2010; 6(4): 487-490
10. **Hamilton W.** – Cancer diagnosis in primary care. *Br J Gen Pract* 2010; 60(571): 121-128
11. **Menon U., Gentry-Maharaj A., Hallett R., et al.** – Sensitivity and specificity of multimodal and ultrasound screening for ovarian cancer, and stage distribution of trial detected cancer: results of the prevalence screen of the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS) *Lancet Oncol* 2009;10:327-340
12. **National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology.** Genetic/familial high-risk assessment breast and ovarian. V.I.2008
13. **DePriest P.D., Warner E., Powell J., et al.** – The efficacy of a sonographic morphology index in identifying ovarian cancer: a multi-institutional investigation. *Gynecol Oncol* 1994;55:174-178
14. **Funt SA, Hann L.E.** – Detection and characterization of adnexal masses. *Radiol Clin North Am.* 2002; 40(3): 591-608
15. **Komatsu T., Konishi I., Madai M., et al.** – Adnexal masses: transvaginal US and gadolinium-enhanced MR imaging assessment of intratumoral structure. *Radiology* 1996; 198(1): 109-115
16. **Aebi S., Castiglione M.** – Newly and relapsed epithelial and ovarian carcinoma: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010, 21(Suppl5): v23-v30
17. **Colombo N., Peiretti M., Castiglione M.** – Non-epithelial ovarian cancer: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010, 21(Suppl5): V31-V36