

KIAUŠIDŽIŲ VĖŽIO SUKELTAS HIDROTORAKSAS – DIAGNOSTIKOS YPATYBĖS BEI VĖŽIO ŽYMENS CA125 REIŠMĖ

ARVYDAS VALAVIČIUS, MARIJA BOVINOVA, ALEKSEJ LEBEDEV

Klaipėdos universitetinė ligoninė

Raktažodžiai: *kiaušidžių vėžys, hidrotoraksas, vėžio žymuo Ca 125.*

Santrauka

Kiaušidžių vėžys yra viena dažniausių moterų onkologinių ligų. Jo sukeltas hidrotoraksas yra dažna šios ligos komplikacija. Surasti pirminę hidrotorakso priežastį yra svarbi gydančio gydytojo užduotis. Be to, kartojantis hidrotoraksui kiaušidžių vėžiu sergančioms moterims tenka kartotinau gydytis stacionare. Tyrimo tikslas. Atrinkti ir ištirti kiaušidžių vėžio sukulto hidrotorakso atvejus, jų ištyrimo metodus, pasikartojimo dažnį. Įvertinti Ca-125 markerio vertę diagnozuojant ovarų vėžį hidrotoraksu sergančioms moterims. Tyrimo metodai. 2010 m. KUL ligoninėje atliktas tyrimas siekiant ištirti, kiek stacionarizuotų pacienčių buvo diagnozuotas hidrotoraksas, kaip simptomų priežastis ir kiaušidžių vėžio pasekmė. Tyrimo analizei parinkti moterų, sirgusių kiaušidžių vėžiu ir sukėlusių hidrotoraksą, atvejai nuo 2006 01 01 iki 2010 10 30. Į analizę įtraukta informacija apie pacienčių amžių, nusiskundimus, skyrių, kuriuose pacientės stacionarizuotos, kada diagnozuota liga, ar diagnozuota pirmą kartą, ar atlikta chemoterapija ir kada atlikta, ar atliktas vėžio žymenų tyrimas, koks gautas histologinis pleuros punkcijos tyrimas, kiek skysčio rasta, ar būdingas ascitas, kokios indikacijos krūtinės rentgenogramai atlikti, kiek moterų stacionarizuota pakartotinai. Duomenys rinkti Microsoft Office Access duomenų bazėje. Statistinė duomenų analizė atlikta naudojant SPSS 17.0 versiją. Rezultatai. Gautais duomenimis, 2006 – 2010 metais stacionarizuota 1400 kiaušidžių vėžiu sergančių moterų. Iš jų 82 atvejai su hidrotoraksu, iš jų 22 pacientės pirmą kartą. Pacienčių amžius nuo 39 iki 85 metų. 15 proc. atvejų pacientės stacionarizuotos skubos tvarka. Dažniausias nusiskundimas (72 proc.) dusulys. Pilvo apimties

didėjimu skundėsi 34 proc. pacienčių. Ascitas rastas 68 proc. moterų. 29 proc. tiriamųjų skundėsi bendru silpnumu, 17 proc. skundėsi apetito stoka, dispepsija. Apatinės pilvo dalies skausmą jautė 27 proc. moterų. 23 proc. pirmą kartą diagnozuotų moterų nurodė dusulį kaip vienintelį nusiskundimą. Taip pat tyrimo metu pastebėta, jog 81 proc. chemoterapija gydytų pacienčių hidrotorakso požymiai pasireiškė iki 6 mėnesių po paskutinės chemoterapijos, 25 proc. vieno mėnesio laikotarpiu. Tyrimas parodė, jog vėžio žymens Ca125 koncentracijos padidėjimas buvo 100 proc. pacienčių (>35U/ml). Koncentracijų dydžiai svyruoja nuo 103 iki 8000 U/ml. 46 proc. moterų Ca125 koncentracija svyruoja nuo 100 iki 500 U/ml, 54 proc. nuo 500 iki 8000 U/ml. 20 proc. hidrotorakso atvejų punktuota nebuvo dėl per mažo skysčio kiekio. 70 proc. paimtų pleuros punktatų aptikta atipinių ar adenokarcinominių ląstelių.

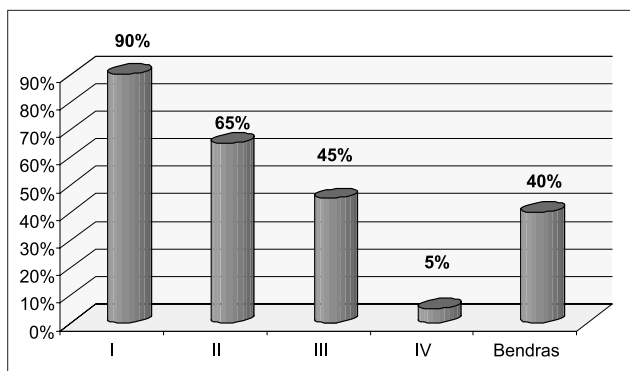
Pakartotinio stacionarizavimo dėl pasikartojusio hidrotorakso, sukulto kiaušidžių vėžio, prireikė 28 proc. pacienčių. 36 moterys stacionarizuotos vieną kartą tiriamuoju laikotarpiu, 14 moterų du ir daugiau kartų (6 pacientės 2 kartus, 5 pacientės 3 kartus, 2 pacientės 4 kartus, 1 pacientė 11 kartų). Dalis pacienčių kartotinau stacionarizuotos kas kelis mėnesius, net iki 11 kartų tiriamuoju laikotarpiu. Iš 82 su kiaušidžių vėžio sukulto hidrotorakso atvejų 32 atvejai (39 proc.) dėl antro ar daugiau kartų, 18 atvejų (22 proc.) dėl trečio ar daugiau pasikartojusio hidrotorakso. 6 pacientėms atliktos pleurodezės procedūros. Vienai pacientei reikėjo pakartotinės procedūros.

Išvados. Papildomi simptomai, esant hidrotoraksui, leidžia įtarti kiaušidžių vėžį greitesnei ligos diferencinei diagnostikai. Radus moteriai skystį pleuros ertmėje būtinas intensyvus ištyrimas dėl ovarų vėžio net ir esant galimai kitai skysčio priežastčiai atliekant Ca 125 tyrimą, įvertinant

nusiskundimus. Esant jo padidėjimui 35 - 500 U/ml pacientės turi būti kruopščiai ištirtos dėl kiaušidžių vėžio, tačiau neatmetant infekcinių ligų, pavyzdžiui, tuberkuliozės tikimybės. Esant didesnei nei 500 U/ml konc. kiaušidžių vėžio tikimybė didėja ir būtina atlikti būtinus tyrimus jam diagnozuoti iki invazinių imtinai. Kiaušidžių vėžį lydi šie dažniausi simptomai: dusulys, krūtinės skausmai, pilvo apimties didėjimas, bendras silpnumas, apetito stoka, dispepsija. Specifiniai ir nespecifiniai simptomai, teigiama šeiminė anamnezė padidina kiaušidžių vėžio tikimybę. Kiaušidžių vėžio sukeltą hidrotoraksą dažnai lydi ir ascitas, kurio buvimas didina kiaušidžių vėžio tikimybę diferencinėje diagnostikoje. Kad būtų išvengta pakartotinio stacionarizavimo ir hidrotorakso sukulto diskomforto, antrą kartą stacionarizuotoms pacientėms su santykinai didelio tūrio pasikartojančiu hidrotoraksu (>1000 ml) turėtų būti atliekama pleurodezė. Moterims su šeimine anamneze, kurioje yra sirgta kiaušidžių, krūties vėžiu, siūloma ištirti genetines BRCA1 or BRCA2 mutacijas, ir pasikonsultavus su specialistais, pašalinti kiaušides ir kiaušintakius tam tikrame amžiaus tarpsnyje.

IVADAS

Kiaušidžių vėžys tarp moterų sergamumo piktybiniais navikais užima trečią vietą, o tarp lytinių organų navikinių ligų - pirmą vietą (17,5 – 22 proc.). Sergamumas šia liga nuolat didėja. 2005 m. Lietuvoje jis buvo 20,9 atvejo 100 tūkst. moterų, o tais pačiais metais nustatyti 383 nauji ligos atvejai (61 atveju daugiau negu 1990 m.). Be to, mirtingumas nuo kiaušidžių vėžio mūsų šalyje, palyginti su mirtingumu nuo kitų navikų, yra didžiausias – 16,1 atveju 100 tūkst. moterų (1). Išgyvenamumo



1 pav. 5 metų išgyvenamumas priklausomai nuo stadijos.

prognozė yra stipriai susijusi su stadija, kurioje vėžys buvo diagnozuotas (1 pav.). Deja, 75 proc. pacienčių diagnozuojama pakankamai vėlai – III ar IV stadijoje (2 pav.).

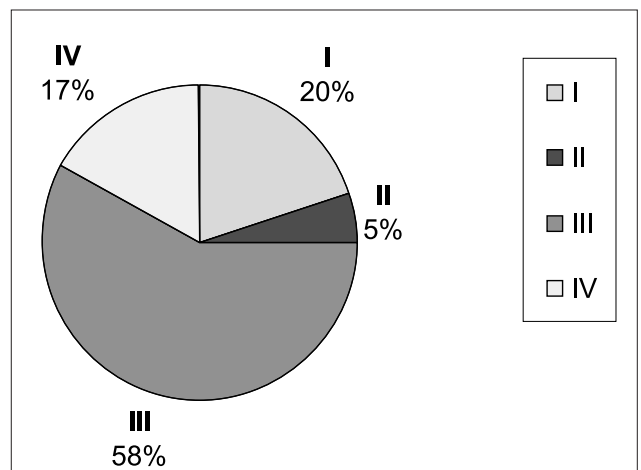
Be kitų nespecifinių požymių, tokių kaip pilvo skausmo, pilvo apimties didėjimo, bendro silpnumo, dažnas nusiskundimas yra dusulys, kurį sukelia išplitęs piktybinis procesas į pleuros ertmę. Literatūros duomenimis, 27 proc. kiaušidžių vėžiu sergančių pacienčių hidrotoraksas buvo pirmas simptomas (2).

Kiaušidžių vėžys yra ketvirtoje vietoje ir sudaro 6 proc. ligų, sukeliančių piktybinės kilmės hidrotoraksą, po plaučių (30 proc.), krūties (25 proc.) vėžio ir limfomos (20 proc.).

Todėl pacientės iš priėmimo skyriaus, šeimos gydytojų kabineto dažnai patenka ne pas ginekologą, bet pas kitų sričių specialistus (3 pav.), taip kiaušidžių vėžio diagnozavimas tampa vidaus ligų gydytojų, krūtinės ir pilvo chirurgų atsakomybė.

TYRIMO METODAI

2010 m. KUL ligoninėje atliktas tyrimas siekiant ištirti, kiek stacionarizuotų pacienčių buvo diagnozuotas hidrotoraksas, kaip simptomų priežastis ir kiaušidžių vėžio pasekmė. Tyrimo analizei parinkti moterų, sirgusių kiaušidžių vėžiu ir sukėlusių hidrotoraksą, atvejai nuo 2006 01 01 iki 2010 10 30. Į analizę įtraukta informacija apie pacienčių amžių, nusiskundimus, skyrių, kuriuose pacientės stacionarizuotos, kada diagnozuota liga, ar diagnozuota pirmą kartą, ar atlikta chemoterapija ir kada atlikta, ar atliktas ir kur vėžio žymenų tyrimas, koks gautas histologinis pleuros punkcijos tyrimas, kiek skysčio rasta, ar būdingas ascitas, kokios indikacijos krū-



2 pav. Stadija, kurioje buvo diagnozuotas kiaušidžių vėžys.

Skyrus	Pacienčių skaičius	Kiekis procentais
Krūtinės chirurgija	1	4 proc.
Pilvo chirurgija	1	4 proc.
Pulmonologijos	3	14 proc.
Vidaus ligų	5	24 proc.
Ginekologijos	11	50 proc.
Gastroenterologijos	1	4 proc.

3 pav. Skyrius, į kurį pirmiausia pateko dar nediagnozuotos išplitusios kiaušidžių vėžio sergančios pacientės su hidrotorakso simptomais.

Pirmą kartą diagnozuotų kiaušidžių vėžio atvejų su hidrotoraksu	22 pacientės
Amžiaus vidurkis	68 m.
Jauniausia pacientė	44 m.
Vyriausia pacientė	86 m.
Vidutinis nupunktuotas skysčio kiekis	2000 ml
Vidutinė ca 125 konc.	1800 U/ml
Ca 125 nuo 103 iki 7933 U/ml (2 pacientėms neatliktas tyrimas)	50 proc. tyrimo atsakymų viršijo 1000 U/ml
Pastebėtas ascitas	81 proc.

4 pav. Pirmą kartą diagnozuotų pacienčių duomenys.

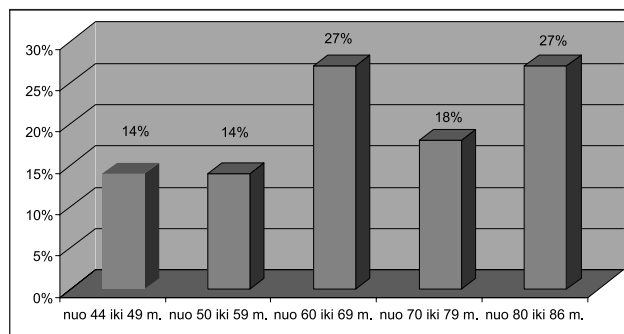
zuotos skubos tvarka.

Tyrime nustatyti dažniausi nusiskundimai ir jų dažnis. Dažniausias nusiskundimas dusulys 72 proc. Visoms atlikta krūtinės rentgenograma, nurodant dusulį kaip indikaciją. 23 proc. tiriamųjų hidrotoraksas pastebėtas nesant dusulio, tačiau atlikta krūtinės rentgenograma ieškant metastazių vėžio išplitimui įvertinti. Taip pat 10 proc. pacienčių skundėsi krūtinės skausmais. Pilvo apimties didėjimu skundėsi 34 proc. pacienčių. Jo priežastis gali būti augančio naviko plėtimasis ir vėžio sukeltas ascitas, kuris rastas 68 proc. moterų. Tačiau pacientės progresuojančio ascito gali ir nejausti. Tik 45 proc. pacienčių, turinčių šį nusiskundimą, rastas ascitas. Kadangi hidrotoraksas yra progresavusio vėžio požymis, 29 proc. tiriamųjų skundėsi bendru silpnumu, 17 proc. skundėsi apetito stoka, dispepsija. Dėl augančio naviko aplinkinių audinių tempimo apatinės pilvo dalies skausmą jautė 27 proc. moterų. 23 proc. pirmą kartą diagnozuotų moterų nurodė dusulį kaip vienintelį nusiskundimą. Taip pat tyrimo metu pastebėta, jog 81 proc. chemoterapija gydytų pacienčių hidrotorakso požymiai pasireiškė iki 6 mėnesių po paskutinės chemoterapijos, 25 proc. vieno

tinės rentgenogramai atlikti, kiek moterų stacionarizuota pakartotinai. Duomenys rinkti Microsoft Office Access duomenų bazėje. Statistinė duomenų analizė atlikta naudojant SPSS 17.0 versiją.

REZULTATAI

Gautais duomenimis, 2006 – 2010 metais stacionarizuota 1400 kiaušidžių vėžio sergančių moterų. Iš jų 82 atvejai su hidrotoraksu (6 proc. iš atvejų su kiaušidžių vėžiu), iš jų 22 pacientės pirmą kartą (27 proc. iš hidrotorakso atvejų) (4 pav.). Pacienčių amžius nuo 39 iki 85 metų. 15 proc. atvejų pacientės stacionari-



5 pav. Mūsų tyrime pirmą kartą diagnozuotų kiaušidžių vėžio sergančių pacienčių pasiskirstymas pagal amžių.

mėnesio laikotarpiu.

Tyrimas parodė, jog vėžio žymens Ca125 koncentracijos padidėjimas buvo 100 proc. pacienčių (>35U/ml). Koncentracijų dydžiai svyruoja nuo 100 iki 8000 U/ml. 46 proc. moterų Ca125 koncentracija svyruoja nuo 100 iki 500 U/ml, 54 proc. nuo 500 iki 8000 U/ml.

Pleuros ertmės punkcija ir gauto punkto citologinis tyrimas yra vienas tiksliausių tyrimų, leidžiančių patvirtinti maligninę hidrotorakso kilmę, tačiau šią procedūrą ne visada galima atlikti. Mūsų tyrimas parodė, jog 20 proc. hidrotorakso atvejų punktuota nebuvo dėl per mažo skysčio kiekio. 70 proc. paimtų pleuros punktatų aptikta atipinių ar adenokarcinominių ląstelių.

Pakartotino stacionarizavimo dėl pasikartojusio hidrotorakso, sukkelto kiaušidžių vėžio, prireikė 28 proc. pacienčių. 36 moterys stacionarizuotos vieną kartą tiriamuoju laikotarpiu, 14 moterų du ir daugiau kartų (6 pacientės 2 kartus, 5 pacientės 3 kartus, 2 pacientės 4 kartus, 1 pacientė 11 kartų). Dalis pacienčių kartotinai stacionarizuotos kas kelis mėnesius, net iki 11 kartų tiriamuoju laikotarpiu. Iš 82 su kiaušidžių vėžio sukkelto hidrotorakso atvejų 32 atvejai (39 proc.) dėl antro ar daugiau kartų, 18 atvejų (22 proc.) dėl trečio ar daugiau pasikartojusio hidrotorakso.

6 pacientėms atliktos pleurodezės procedūros. Vienai pacientei reikėjo pakartotinės procedūros.

REZULTATŲ APTARIMAS

Kiaušidžių vėžys – tai būklė, kai kiaušidžių ląstelės ima nevaldomai dalytis ir suformuoja auglius. Paprastai kiaušidėse ląstelės dalijasi, atnaujindamos sveiką audinį, tačiau kai augimo kontrolė sutrinka, ląstelės dalijasi per greitai ir nevaldomai ir susiformuoja auglys. Kai vėžinės ląstelės išplinta per kraujagysles ar limfagysles į kitus organus, toks procesas vadinamas metastazavimu.

Kiaušidėse gali susiformuoti apie 30 skirtingų his-

topatologinių vėžio tipų. Kiaušidžių navikai gali būti solidiniai arba cistiniai. Daugiau negu 80 proc. vaisingo amžiaus moterų navikai būna gerybiniai.

Dažniausios piktybinio vėžio rūšys.

Dažniausiai pasitaikantį epitelinį kiaušidžių vėžį, kylantį iš ląstelės gleivinės ar kiaušidės dangalo, sudaro 60 – 90 proc. kiaušidžių vėžio atvejų. Epiteliniai navikai sudaro didžiausią dalį diagnozuojamų kiaušidžių navikų.

Germinacinių ląstelių vėžys kyla iš oocitus formuojančių ląstelių kiaušidės viduje. Jis sudaro 15–25 proc. atvejų.

Lytinės drūžės - stromos ląstelių, jis sudaro 5 – 10 proc. atvejų (3).

Įtakūs veiksniai.

- Mityba. Pastebėta, kad kiaušidžių vėžys dažniausiai paveikia moteris iš labiau industrializuotų šalių. Išimtis būtų Japonija, todėl manoma, kad tam įtakos turi mityba ir nutukimas.

- Vyresnis amžius. Dažniausiai liga nustatoma 50–70 metų moterims (5 pav.), 85 proc. kiaušidžių navikų kliniškai pasireiškia vyresnėms negu 50 metų moterims. Išgyvenamumas ir diagnozavimas ankstesnėje stadijoje geresnis jaunesnio amžiaus moterims, iš dalies todėl, kad pagyvenusioms pacientėms rečiau atliekamas ginekologinis ištyrimas bei rutininis dubens organų pirminis patikrinimas. Pagyvenusios moterys daug rečiau kreipiasi į ginekologą. 5 metus išgyvena 82 proc. jaunesnių nei 45 metų moterų, palyginti su 33 proc. vyresnių nei 65 metų moterų grupėje. Kiaušidžių vėžio simptomai yra nespecifiniai, todėl vyresnėms moterims jie gali būti priskiriami įvairioms kitoms būklėms, ir tai gali uždelsti diagnozės nustatymą. Be to, vyresnėms moterims rečiau taikomas chirurginis ir optimalus chemoterapinis gydymas.

- Negimdymas. Palyginti negimdžiusių moterų sergamumą epiteliniu kiaušidžių vėžiu su 4 ar daugiau vaikų pagimdžiusių moterų sergamumu, sergamumas didesnis 2,42 k.

- Nevaisingumas – palyginti sergamumą epiteliniu kiaušidžių vėžiu moterų, kurios bandė pastoti daugiau negu 5 metus, su tomis, kurios bandė pastoti mažiau negu 1 metus, sergamumas didesnis 2,67 k.

- Ovuliacijos stimuliavimas.

- Geriamųjų kontraceptikų nevartojimas. Vartojant kontraceptikus, rizika sumažinama apie 60 proc. Efektas išlieka ilgiau nei 20 metų nuo preparatų vartojimo nutraukimo. 2008 m. JAV Nacionalinio vėžio institutas paskelbė apibendrintų 45 epidemiologinių tyrimų, atliktų 21 pasaulio šalyje (daugiausia Europoje

ir JAV), duomenis. Jie rodo, kad kiekvienai penkeri geriamųjų kontraceptikų vartojimo metai sumažina visų rūšių kiaušidžių epitelinių ir neepitelinių navikų (išskyrus nedažno mucininio naviko) maždaug po 20 proc. Apšauginis poveikis šiek tiek susilpnėjęs išlieka ir po 20–29 m. nuo kontraceptikų vartojimo nutraukimo (4).

- Ankstyva pirmųjų mėnesinių pradžia (< 12 metų) ir/ar vėlyva menopauzė (> 50 metų).

- Žindymas – rizika sumažėja 20 proc.

- Histerektomija – ši procedūra gali sumažinti susirgimo kiaušidžių vėžiu riziką.

- Šeiminė anamnezė. Jei pirmos eilės giminitės (mama, sesuo, dukra) sergo epiteliniu kiaušidžių vėžiu, tikimybė sirgti kiaušidžių vėžiu padidėja nuo 25 iki 60 proc. Skiriami trys paveldimumo tipai: 1. Paveldimo kiaušidžių vėžio sindromas, kai pirmos eilės giminitės didėja tikimybė sirgti tik kiaušidžių vėžiu. 2. Krūtis/kiaušidžių vėžio sindromas. Rizika susirgti kiaušidžių naviku didėja, jei yra įvykusios BRCA1, BRCA2, PMS1, PMS2, MSH2, MLH6 genų mutacijos. Moteris gali susirgti ir krūtis, ir kiaušidžių vėžiu (sergant krūtis vėžiu, tikimybė susirgti kiaušidžių vėžiu padidėja du kartus). Literatūros duomenimis, 50 proc. moterų su paveldėta BRCA1 mutacija ir perkopusių 70 metų, susserga krūtis arba kiaušidžių vėžiu. Genetiniai tyrimai atliekami licenzijuotoje VULSK Hematologijos, onkologijos ir transfuziologijos centro Molekulinės medicinos laboratorijoje. Idealiausia, kai onkogenetiniai tyrimai pradedami nuo giminaičio, kuriam buvo jau diagnozuota onkologinė liga (jei tai yra įmanoma). 3. Lynch II sindromas: paveldėto polinkio susirgti vėžiu didesnė, jei giminitis sergo nepolipoziniu kolorektaliniu, endometriumu, gastrointestininiu trakto, inkstų, kasos, kiaušidžių vėžiu. Taip pat šis sindromas siejamas su paveldėtu silpnėsiu organizmo gebėjimu kovoti su vėžinėmis ląstelėmis.

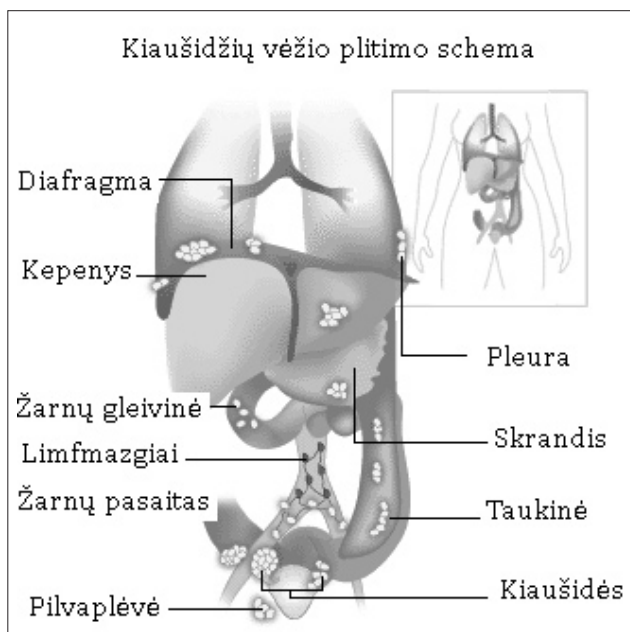
- Įgytos genitinės mutacijos. Kiaušidžių vėžys, kaip ir kitos vėžinės ligos, gali kilti dėl aplinkos sukeltų genitinių mutacijų, kurios kaupia DNR defektus, kurie yra susiję su DNR mutacijomis. Įgytos HER2 ir p53 onkogenų mutacijos yra siejamos su didesne kiaušidžių vėžio tikimybe (5).

Kiaušidžių vėžio plitimas. Kiaušidžių karcinomos ląstelės gali plisti implantuodamosi intraperitoniškai, sukeldamos ascitą (dažniausiai pasitaikantis išplitimas), taip pat limfos, kraujo keliu, per diafragmos defektus (dažniau dešinėje pusėje), sukeldamas vienpusį ar abipusį hidrotoraksą. Skysčio kaupimasis yra limfagyslių obstrukcijos, piktybinio proceso aktyvinamų mezotelio ląstelių ir padidėjusio kraujagyslių sienelės laidumo, kurį sukelia endotelio augimo faktoriaus, interleukinų 6

ir 8 produkcija ir sekrecija, pasekmė. Piktybinės epitelio ląstelės ir aktyvuotos mezotelio ląstelės yra pirminiai piktybinės kilmės hidrotorakso komponentai. Mezotelio ląstelių aktyvinimas verčia jas funkcionuoti kaip piktybines ląsteles. Abiejų tipų ląstelės produkuoja citokinus, augimo faktorius, invaziją skatinančius komponentus. Susidariusi terpė palaiko ir skatina piktybines ląsteles daugintis ir plisti net ir nesant prisitvirtinimo audinio (matrix substrata), ir leidžia ląstelėms išvengti apoptozės, kuri išstinka paprastas ląsteles, atsiskyrus nuo audinio (6). (6 pav.)

Simptomai. Visi šie dažnai pasikartojantys, ilgai trunkantys ir varginantys simptomai yra pirmi kiaušidžių vėžio ženklai, į kuriuos moterys turi atkreipti dėmesį ir neatidėliojant kreiptis į ginekologą ar šeimos gydytoją (7 pav.). Atlikti tyrimai rodo, jog kiaušidžių vėžys retai būna nesimptominis visose ligos stadijose ir neturėtų būti vadinamas „tyliuoju žudiku“. Tačiau dėl savo nespecifiškumo simptomai neretai palaikomi kitomis būklėmis, ypač skrandžio ir žarnyno sutrikimu. 95 proc. pacienčių nurodė, jog metų eigoje jautė bent vieną iš nurodytų simptomų, 72 proc., jog simptomus jautė bent kartą per mėnesį.

Apskaičiuota, jog vienam bendrosios praktikos gydytojui per 5 metus tenka po vieną pacientę, sergančią šia klatinga liga, tačiau tik pusė iš jų skiria ginekologo konsultaciją. Jei dubens ar pilvo skausmas, dažnas šla-



6 pav. kiaušidžių vėžio plitimo schema (http://www.cancerfacts.com/generalcontent/ovarian/gen_diagnosis.asp?cb=9).

pinimasis ar šlapimo nelaikymas, padidėjęs ar išsipūtęs pilvas ir mitybos sutrikimas ar pilnumo jautimas pasireiškia trumpiau nei metus ir dažniau nei 12 dienų per mėnesį, galime įtarti kiaušidžių vėžį (7).

27 proc. pacienčių hidrotoraksas yra pirmas KV simptomas, pasireiškiantis dusuliu, krūtinės skausmais (mūsų tyrime 23 proc.). Mūsų tyrimo duomenimis, dažniausias nusiskundimas buvo dusulys (72 proc.) bei 10 proc. pacienčių skundėsi krūtinės skausmais. Šie simptomai nurodyti kaip indikacijos rentgenogramai atlikti. (8, 9 pav.). Literatūros duomenimis, 48 proc. moterų, mirusių nuo kiaušidžių vėžio, rasta metastazių pleuroje (8).

Nors 23 proc. tiriamųjų hidrotoraksas pastebėtas nesant dusuliui ar krūtinės skausmui, tačiau krūtinės rentgenograma tikslinga ieškant vėžio išplitimo požymių, tiksliai stadijai ir išgyvenamumui nustatyti. Hidrotoraksas, sukeltas kiaušidžių vėžio, patvirtinus citologiniu pleuros punktato tyrimu, laikomas IV stadijos rodikliu (9).

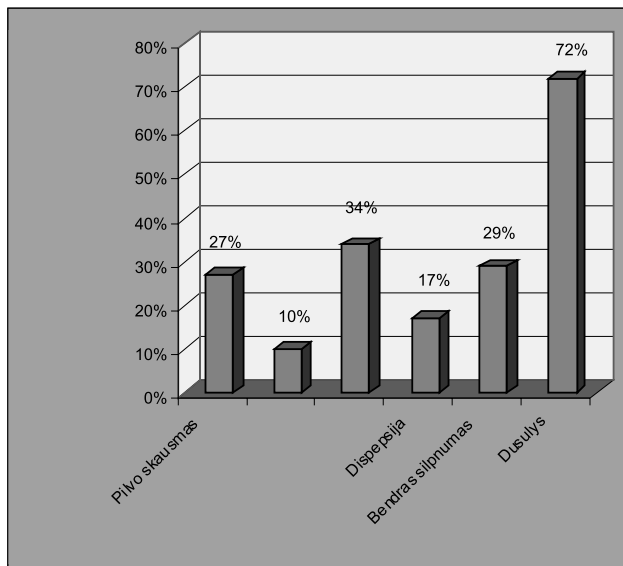
Kitos hidrotorakso priežastys – kitos vėžio rūšys (10 pav.) ir farmakologiniai preparatai (11 pav.)

Hidrotorakso formavimuisi gali turėti įtakos ascito buvimas. Nustatyta, kad jų kilmė – skysčio iš pilvo ertmės judėjimas per diafragmos defektus, dviem trečdaliams dešinės pusės (10). Tokiu atveju rekomenduojamas ascitą sukėlusios priežasties gydymas, diafragmos defektų chirurginis gydymas. Taip pat pastebėta, jog hidrotorakso susidarymas gali būti organizmo uždegiminis atsakas į chemoterapijos metu naikinamas ląsteles pleuros ertmėje ar plaučiuose (10).

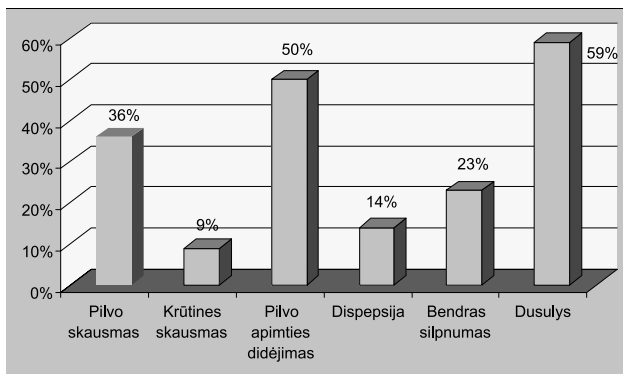
Skriningas. Kadangi kiaušidžių vėžys dažnai diagnozuojamas tik vėlesnėse stadijose, daugelyje šalių bandoma įdiegti skringo programą – visoms moterims kartą per metus atlikti Ca 125 tyrimą, ir esant koncentracijos padidėjimui pagal būtinumą siūsti ginekologiniam ištyrimui, apatinio pilvo aukšto echoskopijai, kompiuterinei

Nespecifiniai požymiai	Labiau specifiniai požymiai
Depresija	Diskomfortas pilve
Apetito netekimas	Apatinės pilvo dalies skausmas
Svorio kritimas	Pilvo tempimas
Silpnumas	Pilnumo jausmas
Nugaros, kojos skausmas	Dispepsija, skrandžio skausmai, pykinimas, virškinimo sutrikimas
Kraujavimas iš makšties ar tiesiosios žarnos	virškinimo sutrikimas
Dusulys (dėl hidrotorakso)	Šlapinimosi sutrikimai
Padidėję pilvo ar paraaortiniai limfmazgiai	

7 pav. Simptomai, būdingi kiaušidžių vėžiui.



8 pav. Mūsų tyrimo pacienčių būdingiausių nusiskundimų dažnis.



9 pav. Mūsų tyrime pirmą kartą diagnozuotų pacienčių būdingiausių nusiskundimų dažnis.

tomogramai ar diagnostinei laparoskopijai. Tačiau kiaušidžių vėžio skriningas yra diskutuotina tema, kadangi dažnai gali baigtis nereikalingomis operacijomis ir jų sukeltomis komplikacijomis (12 pav.), be to, Ca125 koncentracija būna padidėjusi tik 50–70 proc. I stadija sergančių moterų. Manoma, jog profilaktiniam tyrimui reikėtų siųsti padidintos rizikos grupės moteris. Moterims su šeimine anamneze, kurioje yra sirgta kiaušidžių, krūties vėžiu, siūloma ištirti genetines BRCA1 or BRCA2 mutacijas, ir pasikonsultavus su specialistais, pašalinti kiaušides ir kiaušintakius tam tikrame amžiaus tarpsnyje (11).

Vėžio žymuo Ca 125. Ca125 yra ląstelės paviršiaus glikoproteinas, siejamas su kiaušidžių karcinomos ląstelėmis. Jis gaminamas serozinio, endometrioidinio,

Kitos vėžio rūšys, sukeliančios hidrotoraksą
Krūties vėžys
Plaučių vėžys
Limfoma
Skrandžio vėžys
Kaposi sarkoma
Leukemija
Piktybinė mezotelioma
Gėrybinė tarpuplaučio teratoma

10 pav. Kitos vėžio rūšys, galinčios sukelti hidrotoraksą.

Preparatai, galintys sukelti hidrotoraksą
Interleukinas – 2 (imunomodulatorius)
Metotreksatas (antimetabolitas)
Mitomocinas (citostatikas)
Prokarbazinas (antineoplastinis)

11 pav. Farmakologiniai priešvėžiniai preparatai, galintys sukelti hidrotoraksą. (<http://www.mesotheliomaweb.org/mesothelioma/symptoms/pleural-effusions/>).

Būklės, kurios gali būti klaidingai palaikytos kiaušidžių vėžiu:
Funkcionuojanti kiaušidžių cista
Gėrybinis kiaušidžių navikas
Endometriozė
Žarnų navikas ar pilvaplėvės karcinoma
Antrinė karcinoma, metastazės iš krūties, virškinimo trakto, limfomos, kitų pilvo vidaus organų.
Meig sindromas*

12 pav. Kitos ligos, kliniškai panašios į kiaušidžių vėžį.

*gėrybinis kiaušidžių darinys, sukeliantis hidrotoraksą ir ascitą. Šio sindromo metu vėžio žymens Ca125 koncentracija gali būti padidėjusi, tačiau nepasiekia didelės koncentracijos kraujo serume.

didesnis nei 1000 U/ml, visos sirgo kiaušidžių vėžiu. Todėl kai kurių autorių duomenimis, ši koncentracijos riba galėtų būti interpretuojama kaip beveik neabejotina vėžinio proceso diagnozė (14). Tačiau mūsų tyrime pastebime, nors ir visų tiriamųjų kraujo serume vėžio

skaidrių ląstelių, mucininių ir nediferencijuotų kiaušidžių navikų ląstelių, rečiau Brenner, lytinės drūžės, germinalinės ląstelių. Šis glikoproteinas įeina į kiaušintakių, gimdos kaklelio, endometriumo, taip pat pleuros, širdiplėvės, pilvaplėvės gleivinės audinių sudėtį, jo nedidelė koncentracija cirkuliuoja sveikos moters kraujyje.

Literatūros duomenimis, Ca 125 jautrumas 91 proc., specifiskumas 81 proc. (12).

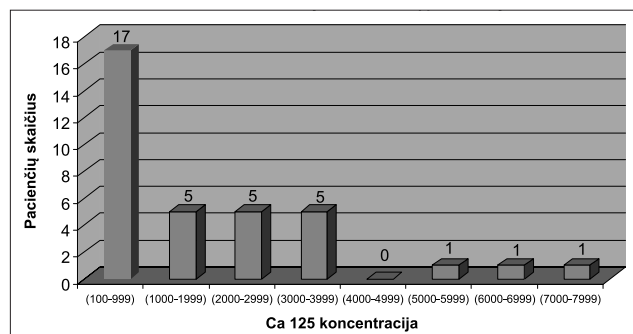
Klaidingai neigiami rezultatai gali būti dėl per mažų naviko apimčių arba jei navikas negamina šio antigeno. Padidėjusi koncentracija užfiksuota 20 proc. pacienčių su mikroskopinio dydžio naviku, 40 proc. pacienčių su naviku, mažesniu 1 cm, 70 proc. pacienčių, kurių navikas tarp vieno ir dviejų cm (13).

Literatūros duomenimis, viename tyrime iš 328 pacienčių, kurių žymens titras buvo

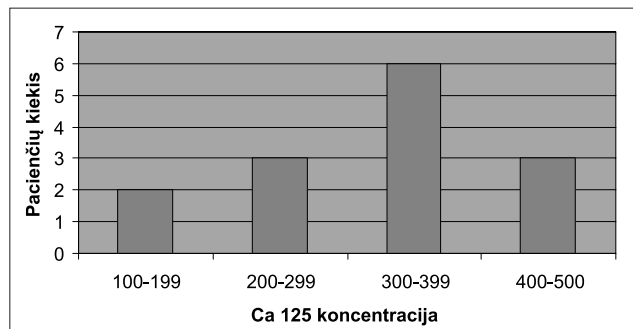
žymens koncentracija viršija normalią, tačiau tik 51% pacienčių Ca 125 svyuoja nuo 1000 iki 8000 U/ml. Todėl mažesnę koncentraciją būtina interpretuoti kartu su kitais tyrimais: kiaušidžių vėžio buvimo tikimybę itin sumažina neigiamas echoskopijos, kompiuterinės tomografijos, kartoto ascito ir hidrotorakso citologijos rezultatas (15).

Mūsų tyrimo duomenimis, Ca 125 konc. buvo padidėjusi visoms pacientėms nuo 103 U/ml iki 7933 U/ml, vidurkis 1773 U/ml (n=34) (13, 14 pav.).

Būtina atsiminti, jog Ca 125 nėra specifiskas kiaušidžių vėžiui, jo koncentracija gali būti padidėjusi endometriumo (iki 50 proc. atvejų) kasos, krūties, storosios žarnos, plaučių vėžio atvejais (7 pav.). Taip pat nepiktybinių ginekologinių ligų, ascito, plaučių ligų atvejais. Taip pat menstruacijų, nėštumo metu; aukščiausia koncentracija būna pirmame nėštumo trimestre; užfiksuota padidėjusi Ca 125 konc. iki 1250 U/ml (normaliai iki 35U/ml). Moterų, kurių kiaušidžių veikla hiperstimuluota, žymens koncentracija gali padidėti iki 500 U/ml. Literatūros duomenimis, šio vėžio žymens koncentracija yra tiesiogiai susijusi su esamu bet kokios kilmės seroziniu skysčiu (ascitu, hidrotoraksu, hidroperikardu). Su-



13 pav. Pacientėms atlikto Ca 125 tyrimo rezultatų pasiskirstymas. Vidurkis 1773 U/ml, n=34.



14 pav. Pacienčių, kurių Ca 125 svyuoja nuo 100 iki 500, pasiskirstymas (n=14, sudaro 41 proc. visų tirtų Ca 125 konc.).

mažinus skysčio kiekį (nudrenavus, punktavus), žymens koncentracija kraujo serume sumažėja (13).

Taip pat pastebėti atvejai, kai uždegiminės ligos sukelia hidrotoraksą ir Ca 125 konc. padidėjimą (15 pav.) (16). Todėl būtinas kruopštus ištyrimas, nepasikliaujant vien tik vėžio žymens tyrimu, nors uždegiminė liga gali slėpti ir nedidžią kiaušidžių vėžį.

Literatūros duomenimis, ištyrus Ca 125 konc. maligninės ir nemaligninės kilmės ascito ir hidrotorakso skystyje, pastebėta, jog pilvaplevės geba gaminti Ca 125 antigeną daug stipresnį už pleuros ląstelių. Tačiau gamybos mechanizmai gerybinių ligų atvejais yra tie patys – Ca 125 gamyba padidėja dėl infekcijos ir mechaninio dirginimo (15, 17). Mūsų tyrimo nerasta koreliacijos tarp serozinio skysčio kiekio (lyginant atskirai ascito, hidrotorako ir abiejų kartu) ir Ca 125 koncentracijos.

Pakartotinis stacionarizavimas. Esant išplitusiam piktybiniam procesui ir išsivysčius hidrotoraksui, didelė tikimybė, kad nupunktavus skystį iš pleuros ertmės, hidrotoraksas pasikartos.

Mūsų tyrimo duomenimis, pakartotinio stacionarizavimo dėl pasikartojusio hidrotorakso, sukulto kiaušidžių vėžio, pririekė 28% pacienčių (16 pav.). 36 moterų stacionarizuotos vieną kartą tiriamuoju laikotarpiu, 14 moterų du ir daugiau kartų. Dalis pacienčių kartotinai stacionarizuotos kas kelis mėnesius, net iki 11 kartų tiriamuoju laikotarpiu. Šie duomenys nėra tikslūs, kadangi nėra duomenų, ar pacientės nebuvo kartotinai stacionarizuotos iki 2006 metų, tačiau mūsų gauti rezultatai leidžia manyti, jog pakartotinis stacionarizavimas yra dažnas reiškinys šia liga sergančioms moterims.

Įvairiuose tyrimuose pastebėti prieštaringi duomenys, ar vėžio sukeltas hidrotoraksas yra blogas išgyvenamumo požymis. Vienuose tyrimuose vidutinė IV stadijos išgyvenamumo trukmė 2 metai. Tačiau kai kurie tyrimai pateikia duomenis, jog hidrotoraksas yra itin blogos prognozės veiksnys ir išgyvenamumas tiesiekia 9 mėnesius (18, 19).

Hidrotorakso priežastys	Serumo Ca 125 koncentracija (U/ml)	
	Mediana	Diapazonas
Piktybinės kilmės	167	11-2915
Plaučių tuberkuliozės	90	3-279
Pneumonijos	103	5-483
Empiemos	45	15-108
Kiti eksudatai	81	15-193
Transudatai	146	2-291

15 pav. Ca 125 konc. palyginimas piktybinių ir kitų ligų atvejais. (Med J Malaysia Vol 61 No 5 December 2006).

Kiek kartų	Kiek pacienčių (procentais)
2 kartus	6 (12%)
3 kartus	5 (10%)
4 kartus	2 (4%)
11 kartų	1 (2%)

16 pav. Kartotinai stacionarizuotos pacientės dėl hidrotorakso.

IŠVADOS

Analizuojant mūsų duomenis, galime daryti išvadą, jog papildomi simptomai, esant hidrotoraksui, leidžia įtarti kiaušidžių vėžį greitesnei ligos diferencinei diagnostikai. Radus moteriai skystį pleuros ertmėje būtinas intensyvus ištyrimas dėl ovarų vėžio net ir esant galimai kitai skysčio priežastčiai, atliekant Ca 125 tyrimą, įvertinant nusiskundimus. Esant jo padidėjimui 35 - 500 U/ml pacientės turi būti kruopščiai ištirtos dėl kiaušidžių vėžio, tačiau neatmetant infekcinių ligų, pavyzdžiui, tuberkuliozės, tikimybės (maligninę hidrotorakso kilmę padėtų diagnozuoti teigiamas pleuros punkcijos citologinis tyrimas). Esant didesnei nei 500 U/ml konc. kiaušidžių vėžio tikimybė didėja ir būtina atlikti būtinus tyrimus jam diagnozuoti iki invazinių imtinai (echoskopiniu, kompiuterinio tomografo tyrimu, atliekant biopsiją. Tačiau diagnozė turi būti patvirtinta histologiškai).

Kiaušidžių vėžį lydi šie dažniausi simptomai: dusulys, krūtinės skausmai, pilvo apimties didėjimas, bendras silpnumas, apetito stoka, dispepsija.

Specifiniai ir nespecifiniai simptomai, teigiama šeiminė anamnezė padidina kiaušidžių vėžio tikimybę.

Kiaušidžių vėžiu sukeltą hidrotoraksą dažnai lydi ir ascitas, kurio buvimas didina kiaušidžių vėžio tikimybę diferencinėje diagnostikoje.

Kad būtų išvengta pakartotinio stacionarizavimo ir hidrotorakso sukulto diskomforto, antrą kartą stacionarizuotoms pacientėms su santykinai didelio tūrio pasikartojančiu hidrotoraksu (>1000 ml) turėtų būti atliekama pleurodezė.

Moterims su šeimine anamneze, kurioje yra sirgta kiaušidžių, krūties vėžiu, siūloma ištirti genetines BRCA1 or BRCA2 mutacijas, ir pasikonsultavus su specialistais, pašalinti kiaušides ir kiaušintakius tam tikrame amžiaus tarpsnyje.

Literatūra

1. Drašutienė G., Triponienė D. Moterų ligos, 2010.
2. FW Grannis, CA Cullinane, L.Lai, C.Anderson, M. Hellan. Cancer Management: A Multidisciplinary Approach, 12th Edition, 2009.
3. Ovarian Cancer Overview, Incidence and Prevalence of Ovarian Cancer. Available at: <http://www.oncologychannel.com/ovariancancer/index.shtml>.
4. Oral Contraceptives Reduce Long-Term Risk of Ovarian Cancer. Available at: <http://www.cancer.gov/cancertopics/prevention/ovarian/oral-contraceptives>.
5. Ovarian Cancer Risk Factors. Available at: <http://www.oncologychannel.com/ovariancancer/riskfactors.shtml>
6. L. A. Liotta, E. C. Kohn. The microenvironment of the tumour-host interface. Nature 2001;411:375-9.
7. Specifiniai simptomai padeda anksti diagnozuoti kiaušidžių vėžį. Gydytojas, 2007; 2.

8. W. W. Johnston. The malignant pleural effusion: a review of cytopathologic diagnosis of 584 specimens from 472 consecutive patients. Cancer 1985; 56:905-909.

9. B.T. Hennessy, R.L. Coleman, M. Markman. Ovarian cancer. Lancet 2009; 374(9698):1371-82

10. S. Asher, P. Tamar. Compositions, methods and kits for the diagnosis of carriers of mutations in the BRCA1 and BRCA2 genes and early diagnosis of cancerous disorders associated with mutations in BRCA1 and BRCA2 genes". Available at: <http://www.sumobrain.com/patents/wipo/Compositions-methods-kits-diagnosis-carriers/WO2009007958.html>

11. B.T. Hennessy, R.L. Coleman, M. Markman ; Ovarian cancer. Lancet, 2009; 374(9698):1371-82

12. R. Mani, K. Jamil. Specificity of serum tumor markers (CA125, CEA, AFP, Beta HCG) in ovarian malignancies. Trends Med. Res 2007; 2: 128-134.

13. Test Interpretation, Ca 125. Available at: <http://www.clin-labnavigator.com/Test-Interpretations/ca-125.html>

14. D. Le Thi Huoung, H. Mohattane, J.C. Piette. Specificity of CA 125 tumor marker. A study of 328 cases of internal medicine. Presse Med 1988;17 (43) :2287-91.

15. O. Topalak , U. Saygili, M. Soyuturk, N. Karaca, Y. Batur, T. Uslu, O. Erten. Serum, pleural effusion, and ascites CA-125 levels in ovarian cancer and nonovarian benign and malignant diseases: A comparative study. Gynecologic oncology 2002; vol. 85: 108-113.

16. C.K. Liam, A.R. Jamalludin, S.P. Chin, A.B. Zal. Serum cancer antigen 125 in patients with pleural effusion. Med J Malaysia 2006; 61(5).

17. K. Yatiraj, N. Girish, S.P. Joshi, J. Ajay, P. Satish, C. Rajesh, H. Nanda, D.S. Chitnis. Role of cancer antigen-125 from pleural & ascitic fluid samples in non malignant conditions. Indian J Med Res 2007; 125: 25-30.

18. A.P. Heintz, F. Odicino, P. Maisonneuve. Carcinoma of the ovary. J Epidemiol Biostat 2001; 6: 107-138.

19. S.A. Cannistra. Cancer of the ovary, N Engl J Med 2004; 351: 2519-2529.

PLEURAL EFFUSION CAUSED BY OVARIAN CANCER AND MEANING OF TUMOR MARKER CA 125

Arvydas Valavičius, Marija Bovinova, Aleksej Lebedev

Summary

Key words: ovarian cancer, pleural effusion, cancer marker, CA 125.

Ovarian cancer is one of the most common female cancer cases. Pleural effusion caused by this disease is a common complication and identifying the primary cause of the one is an important task for physician. Without being thoroughly examined pleural effusion may reoccur requiring additional treatment.

Study tasks. Select and analyse cases of pleural effusion caused by ovarian cancer, tests and methods used to prove the diagnosis and rate of reoccurrence. To assess the CA-125 marker's value as diagnostic parameter of the ovarian cancer in women with pleural effusion.

Methods. In 2010 KUL hospital conducted a study to investigate how many patients were diagnosed with pleural effusion as the cause of the symptoms of ovarian cancer and effect. Cases of the hydrothorax in women with OC dated from 2006 01 01 to 2010 10 30 were counted into the study. The analysis is based on the information on patients' age, complaints, in which department patients were hospitalised, or diagnosed for the first time, have patients passed any chemotherapy course, when and where were cancer markers sampled, the result of histological examination of pleural fluid, what were the indications for chest x-ray, how many patients were hospitalized for additional

treatment. The data collection and analysis are performed using the Microsoft Office Access database. The statistical analysis was executed using SPSS version 17.0.

Results. On data obtained in 2006 – 2010 1400 women were hospitalized with ovarian cancer. Of these, 82 cases of pleural effusion, including 22 patients being diagnosed for the first time. Patients' age varies from 39 to 85 years. 15 per cent of all cases patients were hospitalized having acute symptoms. The breathing disability was the most common complaint among the patients. 34 per cent were complaining of abdominal volume increases. 68 per cent of women had ascites. 29 per cent of subjects complained about general weakness, 17 per cent complained about the lack of appetite, dyspepsia. Lower abdominal pain felt 27 per cent of women. 23 per cent of women who were diagnosed for the first time had dyspnoea as an only complaint. Also during the investigation 81 per cent of chemotherapy-treated patients were discovered experiencing pleural effusion symptoms during the period of up to six months after the last chemotherapy and 25 per cent during the first month period. The study showed that the cancer marker Ca125 concentration was increased in all patients (> 35U/ml). Concentration ranges from 100 to 8000 U / ml. 46 per cent of women had Ca125 concentration ranging from 100 to 500 U / ml, 54 per cent - from 500 to 8000 U / ml. 20 per cent of pleural effusion cases were not aspirated due to the lack of fluid volume. Atypical cells were detected in 70 per cent of taken pleural punctate.

28 per cent of women required a repeated hospitalization, due to reoccurring pleural effusion. 36 women were hospitalized only once during the period the research, 14 women with two or more hospitalizations (six patients hospitalized twice, five patients - three times, two patients – four times, one patient - 11 times). The rate of hospitalizing in some patients was once in every few months, even up to 11 times during the referred period. 32 of the 82 ovarian cancer cases had two episodes of pleural effusion (39 per cent), the patients with three and more episodes of reoccurring pleural effusion make

up to 18 cases (22 per cent). 6 patients had a pleurodesis procedure done. One patient had repeated procedures.

Conclusions. Additional symptoms while having a pleural effusion may provide the reason to suspect the ovarian cancer that may require a differential diagnosis. A woman having fluid in the pleural cavity requires intensive additional testing for ovarian cancer, even having another possible cause of the pleural effusion, running the CA 125 test, and assessing complaints. With the increase of concentration from 35 to 500 U / ml, patients should be carefully examined for ovarian cancer, but without excluding the prejudice infection disease such as tuberculosis. Concentration of more than 500 U / ml is more common for the risk of ovarian cancer and requires running all necessary tests in order to carry out the diagnosis, including invasive ones. Ovarian cancer is commonly accompanied with following symptoms: shortness of breath, chest pain, abdominal volume increase, general weakness, anorexia, dyspepsia. Specific and non-specific symptoms, family anamnesis increases the risk of ovarian cancer. The pleural effusion caused by ovarian cancer is usually accompanied by ascites and the presence of one increases the risk of ovarian cancer differential diagnosis. In order to avoid a repeated hospitalization caused by pleural effusion discomfort, the patient with a relatively high volume of reoccurring pleural effusion (> 1000 mL) should be advised to have a pleurodesis done. Women with a family anamnesis of ovarian or breast cancer and suffering from ovarian cancer should be advised to assess genetic BRCA1 or BRCA2 mutations and should consult with specialists about the removal of the ovaries and fallopian tubes in a certain age of maturity.

Correspondence to: mbovinova@gmail.com

Gauta 2011-05-27

