

METODAT AKTUALE TË SKRININGUT PËR TUMORËT OVARIAL DHE HULUMTIMET E REJA



Tefta Isufaj

Specialist i Gjinekologjisë dhe Obstetrikës

Hyrje

Tumorët adneksal përfshijnë masat në vezore, tubat e Fallopit dhe indin lidhor përreth, dhe janë në mesin e çrregullimeve më të shpeshta në praktikën e përditshme gjinekologjike (1). Masat adneksale të cilat lajmërohen si rritje asimptomatike adneksale mund të zbulohen rastësisht gjatë vizitave të rregullta gjinekologjike ose ekzaminimeve radiologjike (2). Tumorët adneksal paraqesin dilema jo të lehta diagnostike dhe shumica prej tyre janë cista të mbushura me lëng ose përmbajnë ne vete edhe masë solide që len përshtypjen e natyrës beninje, mirepo diagnoza përfundimtare përcaktohet vetëm pas ekzaminimit histopatologjik. Qasja kirurgjike vjen në konsiderim vetëm nëse tumorët adneksal rriten ose bëhen simptomatik, ose nese formacioni cistik shoqërohet me tipare të dyshimta të prezencës së komponentës solide (3). Masat adneksale atakojnë femrat e e të gjitha moshave dhe munden në mënyre sinjifikante të ndikojnë në shëndetin riprodiktiv, mirëqenien e përgjithshme dhe në disa raste edhe në mbijetesën e tyre.[4].

Diferencimi preoperativ ndërmjet tumorëve adneksal beninj dhe malinj është i rëndësishëm për zgjedhjen e mënyrës së menaxhimit të tyre meqë ato kërkojnë teknika të ndryshme kirurgjike (5). Diagnoza diferenciale është mjaft e gjerë duke filluar nga cistat e thjeshta funksionale, tumorët beninj, kufitarë (borderline) dhe malinj të vezoreve. Derisa cistat e thjeshta funksionale në vezore kërkojnë një menaxhim duke përcjellur ecurinë e tyre, trajtim konservativ të kombinuar me ndërhyrje laparoskopike, ndërhyrje këto që mund të realizohen nga gjinekologët e përgjithshëm(6) kurse për tumorët malinj është e domosdoshme të merren konsultime shtese nga operatorët e trajnuar mirë për këto ndërhyrje ose të referohen në qendrat e specializuara terciare , përklasifikimin përkatës kirurgjik si dhe realizimin e operacioneve radikale siç është 'debulking' (7,8,4). Përcaktimi i natyrës së një tumori adneksal është i rëndësishëm në përzgjedhjen e një strategjie optimale të menaxhimit (9, 10). Ndërhyrjet operatorë të panevojshme ose intervenimet radikale kirurgjike me humbje të aftësisë riproduese të femrat e reja janë një rrezik i vazhdueshëm për pacientët me cista beninje të cilat në dukje lënë përshtypjen e natyrës malinje të tumorit, derisa në anën tjetër pasojat e dështimit të njohjes së cistave malinje pasqyrohen në prognozën e sëmundjes dhe cilësinë e jetës së pacientit (10,11). Vlerësimi preoperativ i saktë është shumë i rëndësishëm për pacientët në periudhën riprodutive ku ruajtja e fertilitetit është e domosdoshme dhe aplikimi i procedurave minimale invazive laparoskopike të patologjitë beninje me qëllim të ruajtjes së rezervës ovariale (11).

Sfidat në diagnostikimin e hershëm të kancerit të

vezoreve

Kanceri i vezoreve njihet edhe me emrin 'vrasës i heshtur' meqenëse në stadet e hershme të shfaqjes së tij, simptomat e kancerit të vezoreve janë shumë të paqarta Prandaj termi vrasës i heshtur është term i drejtë që sqaron natyrën tinëzore të paraqitjes së kancerit me një përparim të ngadalshëm dhe të fshehtë. Të gjitha këto kur shoqërohen me vështirësi në diagnostikim për shkak të mungesës së metodave efektive dhe mosekzistimit të një metode universale skringu për zbulimin e tumorëve malinjë e rrisin shkallën e mortalitetit në grupin e tumorëve malinjë gjinekologjike (12). Zbulimi i hershëm i sëmundjeve malinje të vezoreve është sfidues për tërë komunitetin mjekësor për shkak të variabilitetit klinik dhe simptomave jospesifikë edhe në stadet e avancuara të sëmundjes [13]. Zbulimi i hershëm lehtëson trajtimin më të suksesshëm dhe më pak agresiv duke reduktuar peshën emocionale, fizike dhe financiare në sistemet individuale dhe sistemin shëndetësor. Është e nevojshme të njihet rëndësia e metodave proaktive të skringut dhe mjeteve diagnostike të identifikimit të masave ovariale në stadet e tyre të hershme dhe të trajtueshme [4].

Nevoja për strategji të zbulimit të hershëm

Sigurimi se strategjitë e detektimit të hershëm dhe aplikimi i metodave më të përshtatshme bëhen me të qasshme për individët e të gjitha shtresave socio ekonomike. Qëllimi i këtyre strategjive është të jenë me kosto të pranueshme që të zvogëlojnë pabarazinë në sistemin shëndetësor. Zvogëlimi i shpenzimeve financiare të skringut mund të inkurajojë më shumë njerëzit që të nënshtrohen testimit të rregullt. [14].

Strategjitë efektive të skringut për zbulimin e hershëm të kancerit të vezoreve janë ende në hulumtim e sipër, edhe pse kjo sëmundje përmbush kriteret e OBSH për mbijetesë të zgjatur nëse zbulohet në stadet e hershme. Këta individë kanë risk të elevuar sinjifikant dhe protokollet dhe strategjitë e përshtatura të skringut mund të përmirësojnë shkallën e detektimit të hershëm në këto grupe. [15].

Minimizimi i rrezatimit është vendimtar për sigurinë e individëve që i nënshtrohen skringjeve të përsëritura. Metodatat e reja të skringut duhet të fokusohen në teknika joinvazive dhe teknika të lira nga rrezatimi për popullatën me rrezik të lartë dhe monitorim afatgjatë [16].

Metodat e mundshme të skringut

Ekzistojnë qasje diagnostike të ndryshme duke përfshirë teknikat e bazuara në imazheri si ultrazëri transvaginal, rezonanca magnetike, tomografia e kompjuterizuar, biomarkerët e përcaktuar në serum si CA 125 së bashku

me biomarkerët e tjerë potencial si dhe teknologjitë e reja (Biopsia liquide dhe aplikimet e Inteligjencës Artificiale)

Metodat e skringut të bazuara në imazheri

Ultrazëri është një metodë imazherike e aplikuar shumë si mjet diagnostik dhe skringu në praktikën klinike (57, 71). Ultrazëri transvaginal është metode imazherike jo invazive e linjës së parë në identifikimin e patologjisë së pelvikut dhe diferencimin ndërmjet masave adneksale beninje dhe atyre malinje (35). Ky modalitet imazherik përfshin vendosjen e sondës në vaginë duke lejuar imazheri të rezolucionit të lartë të organeve të pelvikut. Përparimet në teknologjinë e ultrazërit duke përfshirë 3D dhe 4D ultrazërin me kontrast dhe elastografinë ka përmirësuar aftësinë e UTV. Këto inovacione sigurojnë më shumë informata në detaje për masat adneksale duke përmirësuar saktësinë e diagnozës. [18].

Në ditët e sotme ultrazëri konsiderohet si metodë e pazëvendësueshme në vlerësimin e patologjisë së tumorëve adneksal, e sidomos ultrazëri transvaginal gjatë realizimit të së cilit pacienti nuk rrezatohet, si dhe ka kosto të ulët ekonomike, krahasuar me CT dhe MRI (69, 70, 89)

Rezonanca magnetike është një mjet diagnostik i fuqishëm për vlerësimin e masave ovariale duke siguruar imazhe të detajuara të indit të butë të pelvikut. Procedura nënkupton përdorimin e fushave të forta magnetike dhe radio valëve për të gjeneruar imazhe të rezolucionit të lartë. Rezonanca magnetike është veçmas e rëndësishme kur rezultatet e UTV janë të papërcaktuara ose kur një vlerësim me gjithëpërfshirës i natyrës së masave ovariale është i domosdoshëm të sjellë një vendim klinik konsensual [19]

CT është një tjetër modalitet i cili aplikon rrezet X dhe përdor kompjuterin për procesimin e gjenerimit të imazheve të trupit, të cilat mund të na informojnë për vlerësimin e lokacionit dhe karakteristikave të masave ovariale. Një prej benefiteve primare të CT është gatishmëria e sigurimit të rezultateve të shpejta pas realizimit të CT. Një nga limitimet kryesore është ekspozimi në rrezatimin jonizues i cili mund të jetë brengosës veçmas për pacientet të cilët i nënshtrohen skringjeve të përsëritura. Një ekspozim i tillë në rrezatim mund të limiton CT si një mjet rutinor skringu veçmas kur alternativa më të sigurt si UTV janë në dispozicion.

Biomarkerët në serum

Biomarkerët përdoren shpesh në praktikën e përditshme për triazhimin e femrave me masa adneksale, edhe pse dëshmia për rolin

e tyre vazhdon të jetë e dobët (7). Deri më sot nuk ekziston asnjë biomarker specifik për detektimin e hershëm të kancerit të vezoreve. Një ndër tumor markerët i cili përdoret me së shpeshti për diferencimin e natyrës së tumorëve adneksale të pelvikut është CA 125, i cili konsiderohet si më i miri në diagnostikimin e kancerit të vezoreve (19). Vlera e rritur e CA 125 mund të zbulojë kancerin e vezoreve në vetëm 3% të femrave në popullatë, duke qenë se CA125 mund të rritet edhe në kushte tjera jokancerogjene si: cikli menstrual, shtatzënia, endometriozja, miomat, cistat beninje të vezoreve, sëmundjet e mëlçisë si dhe në sëmundjet tjera malinje, si p.sh. te kanceri i kolonit, mitrës, tubave të Fallopit, gastrik dhe pankreatik (5). Fatkeqësisht CA125 nuk ka sensitivitet dhe specifitet të mjaftueshëm si marker i vetëm në diagnostikimin dhe skringun e kancerit të vezoreve (8).

Biomarkerët tjerë potencial

HE4 është një protein e cila ka tërhequr vëmendje si një biomarker i vlefshëm për detektimin e kancerit të vezoreve. Është menduar se ka specifitet më të lartë se CA 125 mirëpo mund të rritet me moshën dhe te femrat me sëmundje të veshkave, si dhe te ato duhanpirëse. Aftësia e HE4 të rritet në stadet e hershme të sëmundjes malinje është veçanërisht e rëndësishme meqë detektimi i hershëm është i rëndësishëm për përparimin e rezultateve të trajtimit. Zakonisht i kombinuar me CA 125 do të përmirësojë sensitivitetin dhe specifitetin e diagnozës së kancerit të vezoreve, mirëpo popullariteti i HE 4 ka rënë me krijimin e modaliteteve të reja.

Kombinimi i biomarkerëve me modelet e reja të ultrazërit

Studime të shumta në vitet e fundit kanë provuar të hulumtojnë kombinimin e modaliteteve të ndryshme të biomarkerëve në mes veti dhe ultrazërit me biomarkerë. Hulumtimet janë koncentruar në zhvillimin e modeleve të reja për përdorim në praktiken klinike që do të jenë më efikas në diagnostikimin më kohë të natyrës së tumorëve adneksal (20). Biomarkerët në serum mendohet se ndihmojnë në diskriminimin e tumorëve adneksal malinj prej atyre beninj atëherë kur paraqiten tipare të dyshimta gjatë interpretimit ultrasonografik (9). Mirëpo, duke qenë se disa nga kancerët e vezoreve në stadet e hershme nuk prodhojnë CA125 mjaftueshëm për qëllime diagnostike, kurse CA125 si i vetëm ka performance më të dobët se metodat ultrasonografike. Kjo nënkupton se nevojiten hulumtime shtesë për biomarkerë të rinj qarkullues në kombinim me modelet e reja dizajnuese për zbulimin e kancerit të vezoreve (17).

Algoritmi i riskut të malinjitetit ovarial (Risk of ovarian malignancy algorithm - ROMA) është një algoritëm i sofistikuar që përdor CA125 dhe nivelet e HE4 së bashku me statusin e menopauzës për të përmirësuar saktësinë e detektimit të kancerit të vezoreve. Duke shfrytëzuar parametra multipël, ROMA ka përmirësuar besueshmërinë e vlerësimit të riskut të malinjitetit ovarial.

OVA1 është një multi marker test i cili shkon përtej CA 125 si i vetëm. Ai kombinon CA 125 me katër biomarker shtesë që të bëjnë një vlerësim gjithëpërfshirës të riskut të kancerit të vezoreve. OVA1 është testi i parë i aprovuar nga FDA për vlerësimin e riskut të kancerit të vezoreve në femrat të cilat paraprakisht janë diagnostikuar me masa ovariale dhe janë programuar për ndërhyrje operatore.

Indeksi i rikut të malinjitetit (Risk of Malignancy Index - RMI) është një sistem poentimi me një përdorim të gjerë për vlerësimin e masave adneksale. Ai integron gjetjet e UTV dhe nivelet e CA125 për të vlerësuar probabilitetin e malinjitetit.

Janë zhvilluar modele të ndryshme matematikore dhe sisteme të poentimit që realizojnë interpretimin e përshkrimeve ultrasonografike sa më lehtë dhe në mënyrë sa më praktike nga profesionistët me nivele të ndryshme të përvojës për kategorizimin e masave adneksale (7, 11).

O-RADS është një skice standarde e dizajnuar të raportoje dhe karakterizoj masat ovariale duke përdorë imazhet e ultrazërit. Ajo siguron një qasje të strukturuar për kategorizimin dhe vlerësimin e këtyre masave bazuar në tiparet specifike të ultrazërit dhe morfologjinë.[21]. O-RADS kategorizon masat ovariale në grupet e riskut të lartë sic është O-RADS 1 për lezionet beninje dhe O-RADS 5 për lezionet malinje ose lezionet shumë të dyshimta. Këto kategori bazohen në prezencën ose mungesën e tipareve të ndryshme të ultrazërit duke përfshirë madhësinë, formën, strukturën e brendshme dhe karakteristikat specifike të masës. [22].

International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) Group

Në vitin 2008 grupi International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) në një bashkëpunim multicentrik kishte për qëllim dizajnimin e modeleve të ndryshme për diagnostikimin preoperativ të tumorëve adneksal beninj dhe malinj. Modeli IOTA Simple Rules (SR) fitoi një popullaritet për shkak të thjeshtësisë së aplikimit, jo vetëm te ultrasonistët me eksperiencë por edhe te ata me më pak përvojë. IOTA SR sot është një metodë e validuar dhe e zbatuar nga shumë hulumtime multicentrike (9). IOTA

SR aplikohet në masa adneksale si një sistem poentimi preoperativ bazuar në prezencën ose mungesën e pesë tipareve beninjë dhe pesë tipareve malinjë të ultrazërit. Këto rregulla mund të aplikohen në 80% të masave adneksale të cilat me IOTA SR klasifikohen si beninjë ose malinjë, derisa pjesa tjetër që nuk mund të klasifikohet në këtë grup, kategorizohen si të papërcaktuara (31).

Teknologjite e reja

Biopsia likuide dhe ADN e tumorëve qarkullues

Biopsia likuide është një arritje e re e cila nënkupton analizën e fluideve biologjikë siç është gjaku për të detektuar prezencën e ADN-së së tumorëve qarkullues (ctADN) dhe biomarkereve të tjerë të shpërndarë nga masa ovariale. [23].

Aplikimi i Inteligjencës Artificiale

Inteligjenca artificiale (IA) është algoritëm dhe model i zhvillimit i cili kontribuon në diagnostikimin dhe karakterizimin e masave të ovareve përmes ultrazërit [24]. Kjo teknologji mund të përmirësojë saktësinë e interpretimit të imazheve siç është analiza e ultrazërit, MRI dhe imazhet e CT.

Skriningu në popullacionet me risk të lartë

Popullacionet me risk të lartë përfshijnë individët me mutacione mirë të dokumentuara gjenetike, si BRCA 1 dhe BRCA 2. Këto mutacione janë të lidhura me sindromën trashëguese të kancerit të gjirit dhe atij të vezoreve (HBOC) të cilët në mënyrë sinjifikante rrisin rrezikun e zhvillimit të kancerit të vezoreve. Ato me mutacione BRCA1 ballafaqohen me riskun e lajmërimit të kancerit të vezoreve gjatë jetës 44 % kurse ato me mutacione BRCA2 me risk të lajmërimit të sëmundjes në 17% të rasteve. Individët bartës të këtyre mutacioneve llogariten pjesë e grupit të riskut të lartë [7].

Anamneza familjare është shume e rëndësishme në identifikimin e individëve me risk të lartë. Individët me familjare të afërt (si nëna, motra, vajza) të diagnostikuara me kancer të vezoreve në veçanti kur ballafaqohen me lloje të ndryshme të kancereve brenda familjes janë në një risk të shtuar nga zhvillimi i kancerit. Familjet e tilla kërkojnë një vigjilencë të shtuar si grup me status të riskut të lartë [23].

Përveç mutacioneve gjenetike dhe historisë familjare faktorë tjerë të riskut kontribuojnë në statusin e riskut të lartë. Sindromi Lynch i cili është i lidhur me risk të rritur për kancer kolorektal dhe endometrial, mund të rrisë riskun për kancer të vezoreve. Sindromi

Lynch dhe gjendjet e ngjashme janë të lidhura me predispozicionin gjenetik për kancer të shumëfishtë dhe mund t'i vendos individët e tillë në grupin me risk të lartë [25].

Udhërrëfyesit dhe rekomandimet aktuale

Organizatet e ndryshme profesionale duke përfshirë Kolegjin Amerikan të Obstetërve dhe Gjinekologëve (American College of Obstetricians and Gynecologists - ACOG), Rrjetin Nacional Gjithëpërfshirës për Kancer (National Comprehensive Cancer Network - NCCN), dhe Shoqatën e Onkologjisë Gjinekologjike (Society of Gynecologic Oncology - SGO), kanë zhvilluar udhërrëfyes klinik dhe rekomandime për skringun e popullatës me risk të lartë. Këta udhërrëfyes janë pika referente për sigurimet shëndetësore dhe në vazhdimësi përditësohen për të pasqyruar praktikën e fundit të bazuar në shkencë për skringun e masave ovariale.

Udhërrëfyesit e tanishëm më së shpeshti përfshijnë rekomandimet specifike bazuar në modalitetet e skringut të përshtatshme për individët me risk të lartë për të fituar kancerin e vezoreve. Ata përfshijnë UTV dhe matjen e CA 125 të dyja si me shpesh të përdorura. Këta udhërrëfyes duhet të përcaktojnë moshën optimale për skringun dhe intervalet ndërmjet sesioneve të skringut me qëllim që të maksimizojnë efektivitetin e detektimit të hershëm [72] [73].

Në individët me risk të lartë gjenetik, udhërrëfyesit duhet të mbështesin strategjitë për reduktimin e riskut. Një qasje e tillë është një intervenim kirurgjik i njohur si salpingo-oophorectomia, ku tubat e fallopit dhe ovaret janë larguar. Strategjia e tillë ka për qëllim të reduktojë riskun e zhvillimit të kancerit të vezoreve, megjithatë vendimi për ta përzgjedhur një procedurë të tillë bazohet në vlerësimin individual të riskut dhe preferencat personale [74].

Hulumtimet aktuale dhe në të ardhmen

Hulumtimet në vazhdimësi e përmirësojnë vlerësimin e riskut për popullacionet me risk të lartë duke identifikuar markerët gjenetik dhe faktorët e riskut. Krahas mutacioneve gjenetike ekzistuese si BRCA1 dhe BRCA2, studiuesit po eksplorojnë ndikimin e alterimeve të tjera gjenetike dhe faktorëve të ambientit për riskun e zhvillimit të kancerit të vezoreve [26].

E ardhmja e skringut në grupin me risk të lartë po zhvillohet drejt qasjes individuale. Jo të gjithë individët kanë profil gjenetik dhe familjar identik ashtu që kursi i personalizuar i skringut po bëhet shumë i rëndësishëm. Si rezultat, planet e skringut

hartohen për t'iu përshtatur profilit unik të riskut të çdo personi, duke rritur saktësinë dhe efektivitetin në detektimin e hershëm të tumorëve adneksal [27].

Integrimi i teknologjive të reja si biopsisë likuide që është një metode invazive minimale për monitorimin 'real time' të alterimeve gjenetike në ctADN për të përmirësuar sensitivitetin dhe specifitetin e detektimit të masës ovariale. Njëjtë sikur edhe aplikimi i AI pritet të ketë një rol kyç në identifikimin delikat të mostrës së të dhënave imazherike [28].

Hulumtuesit në mënyre aktive duhet të hulumtojnë për modalitete të reja të skringut dhe strategji të reduktimit të riskut në individët me risk të lartë për përmirësimin e detektimit të hershëm të natyrës së tumorëve ovarial në stadet kur është ende i trajtueshëm [79].

Orientimi në të ardhmen i skringut të masave ovariale për individët me risk të rritur duhet të kalojë aspektet klinike dhe teknike. Nevoja për mbështetje psikologjike dhe emocionale për të gjithë individët me risk të lartë është më se e domosdoshme [80].

Përfundimi

Është një nevojë urgjente që strategjitë të detektojnë kancerin e vezoreve sa më herët me qëllim të reduktimit të mortalitetit. Ekzistojnë dëshmi, qoftë në popullacionin me risk të lartë ose në atë me risk të ulët, se strategjitë multimodale bazuar në profilin e CA125 dhe UTV mund të ndihmojnë në diagnostikim më të hershëm. Avancimet premtuese përfshijnë teknikat e reja imazherike, si MRI dhe integrimin e teknologjive të reja si AI dhe biopsia likuide dhe sistemet e standardizuara të raportimit si O-RADS dhe udhërrëfyesit e IOTA-së. Të gjitha këto inovacione kanë potencial të përmirësojnë detektimin e hershëm, reduktojnë trajtimin invaziv dhe të përmirësojnë rezultatet e trajtimit. Të gjitha këto risi japin shpresë që të sigurojnë një përmirësim sinjifikant të mirëqenies së individëve të rrezikuar për zhvillim të kancerit të vezoreve.

Referencat:

1. Nazari Z, Rastegra A, Nasouhi M, Mostafavi EB, Montazer F. The Evaluation of Serum Levels of Erythrocyte Sedimentation Rate and C-reactive Protein with CA125 as Probable Predictive Factors of Malignancy in Adnexal Masses. *Journal of Young Pharmacists*. 2019; 11(3):304-308. doi:10.5530/jyp.2019.11.61
2. Moore RG, Khazan N, Coulter MA, Singh R, Miller MC, Sivagnalingam U, et al. Malignancy Assessment Using Gene Identification in Cap-tured Cells Algorithm for the Prediction of Ma-