

Анализ эффективности неинвазивных визуальных технологий в диагностике ранних стадий рака яичников

М.А. Антошечкина, Е.Б. Савинова, С.О. Чуркина

ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» УД Президента РФ

Злокачественные опухоли яичников являются ведущей причиной смертности среди новообразований гениталий. В России показатели заболеваемости раком яичников и смертности за последнее десятилетие имеют тенденцию к возрастанию. Высокая летальность объясняется тем, что более 70% случаев диагностируются на поздних стадиях заболевания. Трудности в диагностике рака яичников на ранних стадиях обусловлены отсутствием характерных признаков заболевания на начальных стадиях. Одним из подходов к преодолению этих трудностей является скрининг населения с использованием так называемых “имиджевых” (визуальных) неинвазивных технологий для ранней диагностики рака яичников. К этим технологиям относятся ультразвуковая эхография (УЗИ), рентгеновская компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ). Данные технологии применяются как для первичной диагностики опухолей, определения стадии их развития, так и для контроля результатов лечения, выявления рецидивов и прогноза заболевания. В настоящей статье проводится анализ эффективности этих методов при их использовании для выявления рака яичников на начальных стадиях. Обсуждается их комбинированное применение совместно с позитронной эмиссионной томографией и определением маркера СА-125.

Ключевые слова: диагностика рака яичников, “имиджевые” технологии, УЗИ, КТ, МРТ.

Malignant tumours in the ovaries are the leading cause of deaths in the structure of genitalia neoplasms. In Russia ovarian cancer incidence and mortality are steadily increasing. A high mortality rate is explained by late diagnostics more than in 70% of cases. Difficulties in diagnostics at early stages are determined by the absence of typical symptoms of the disease at its early period. One of the ways to overcome the abovementioned difficulties is population screening with so-called “imaging” (visual) noninvasive technologies for early diagnostics of ovarian cancer. These technologies are: ultrasound echography, X-ray computerized tomography (CT) and magnet-resonance imaging (MRI). These technologies can be used both for primary tumor diagnostics, for determining its stage as well as for controlling results of treatment, for revealing recurrences and for prognosing the outcomes. The authors have made the analysis of abovementioned technique effectiveness in revealing ovarian cancer at early stages. They also discuss a reasonability to include in this diagnostic combination positron emission tomography (PET) and detection of marker CA-125.

Key words: diagnostics of ovarian cancer, imaging technologies, ultrasound, CT, MRI.

Злокачественные опухоли яичников являются ведущей причиной смертности среди новообразований гениталий [20, 21, 24]. В России показатель заболеваемости за последнее десятилетие возрос с 9,5 до 11,0 на 100 тыс. женского населения, занимая седьмое место в структуре общей онкологической заболеваемости (4,9%) и третье – среди гинекологических опухолей после рака тела и шейки матки. В США в 2008 г. зарегистрировано 21 650 новых случаев рака яичников и в этом же году погибли 15 520 женщин от этого заболевания. В Западной Европе злокачественные опухоли яичников являются причиной примерно 82 000 случаев смерти в год [1, 3, 14, 28]. В России за период 1992–2007 гг. отмечается увеличение смертности от рака яичников в расчете на 100 тыс. населения с 5,1 до 5,9. Высокая летальность связана с тем, что более 70% случаев диагностируются на поздних стадиях заболевания и только у 20–30% больных ставится на начальных (I–II) стадиях процесса [1, 42]. Значительные трудности в диагностике наблюдаются в связи с отсутствием патогномичных признаков заболевания на ранних стадиях.

В целях снижения заболеваемости и летальности необходимо в проведении скринингового обследования населения. Однако некоторые особенности рака яичников осложняют возможности скрининга. Так, неясно время развития процесса от I до III стадии и вообще, происходит ли эволюция от начальной до распространенной стадии либо заболевание изначально развивается как диффузный процесс в брюшной полости (III стадия).

Примерно 90% случаев рака яичников развивается спорадически. Таким образом скрининг должен охватывать общую популяцию женщин. Поскольку заболевание нечасто встречается у женщин в пременопаузе, скрининг следует ограничивать постменопаузальным периодом. Однако достаточно низкая частота рака яичников (40 случаев в год на 100 000 женщин старше 50 лет) предполагает, что скрининговые тесты должны иметь высокую чувствительность (не менее 75%) и специфичность (более 99,6%), а уровень положительного предсказания (УПП) – не менее 10%. Это означает, что среди 10 женщин, подвергнутых хирургическому вмешательству в связи с подозрением на злокачественный процесс, выявляется лишь один случай рака яичников. Все это следует иметь в виду при оценке методов скрининга [7].

Так называемые “имиджевые” (визуальные) неинвазивные технологии все шире используются для диагностики злокачественных заболеваний. Эти технологии применимы не только для первичной диагностики опухолей, стадии их развития, но и для контроля результатов лечения, выявления рецидивов и прогноза заболевания. К этим технологиям относятся ультразвуковая эхография (УЗИ), рентгеновская компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ). В настоящей статье проводится анализ эффективности этих методов при их использовании для выявления рака яичников на начальных стадиях.

Достоинством ультразвуковой эхографии является высокая информативность, неинвазивность и возмож-

ность проведения повторных исследований. Еще одним преимуществом данного метода является возможность обнаружения и оценки размеров непальпируемых образований, которые не выявляются при клиническом осмотре. Ранее для выявления рака яичников использовалась трансабдоминальная эхография. Улучшение ультразвуковой техники привело к внедрению трансвагинальной эхографии, которая позволяет точнее оценивать структуру и величину яичника [2, 46, 48].

В трех больших исследованиях в Англии, США и Японии проведен анализ скрининга 67 620 женщин с использованием трансвагинального УЗИ, результаты которых послужили основанием к выполнению 565 операций. При этом было выявлено 45 случаев опухолей яичника, причем 78% из них были пограничными или находились на I стадии развития рака яичников. Таким образом, УПП, который служит критерием успешности диагностики, был равен 7,4–9,9%. Положительным прогнозом считается уровень не ниже 10%, при котором из 10 женщин, оперированных в связи с подозрением на опухоль, по меньшей мере у одной обнаружен рак яичников [6]. Следовательно уровень 7,4–9,9%, установленный в данном исследовании, является границей успешности трансвагинального УЗИ.

Японскими авторами проведен скрининг 51 550 женщин с помощью трансвагинального УЗИ на протяжении 10-летнего периода (1989–1999). Время для выполнения процедуры составляло 1 мин на каждую обследуемую. При отклонениях (величина яичника более 30 мм или его неоднородная структура) проводились повторное УЗИ и регистрация биомаркеров. Такое повторное обследование было проведено у 10,3% обследованных женщин. Лапаротомия производилась в случаях увеличения яичника более 60 мм и при подозрительных на злокачественность включениях (у 324 женщин). Были обнаружены 22 злокачественные опухоли яичника, причем 17 из них (77,3%) на I стадии заболевания. Повышенный уровень биомаркеров был отмечен только у 5 (29,4%) из 17 женщин с I стадией опухоли. В результате скрининга частота выявления рака на I стадии увеличилось с 29,7 до 58,8%. Хотя количество случаев выявления опухолей на I стадии является впечатляющим, однако эффективность трансвагинального УЗИ оценивается как чрезвычайно низкая (0,047%) [46].

Ежегодное системное применение трансвагинального УЗИ в период 1987–2005 гг. у 25 327 женщин старше 50 лет и у женщин старше 25 лет, в семейном анамнезе которых имеются заболевания раком яичников, показало, что раннее выявление опухолей в результате скрининга позволило повысить 2-летнюю выживаемость больных с 70,9 до 89,9% и 5-летнюю выживаемость – с 48,7 до 77,2% [55].

Однако недостатком, ограничивающим возможность использования эхографии в качестве метода скрининга, является низкая специфичность, высокая частота как ложноположительных, так и ложноотрицательных результатов и необходимость высокой квалификации исследователя [54, 56, 57]. Так, скрининг 100 000 женщин старше 45 лет выявил 40 случаев рака яичников с 5398 ложноположительными результатами и 160 осложнениями после лапаротомии [12]. В дополнение к вышесказанному высокая стоимость ежегодного обследования ограничивает применение этого метода в популяции с нормальным риском рака яичников [9, 45, 53]. Цветовая

доплерография не повышает эффективности эхографического скрининга [16, 32].

Более высокая специфичность может быть достигнута путем комбинации трансвагинального УЗИ с определением биомаркера СА-125 [6, 7, 11, 29]. I.Y. Jacobs и соавт. [27] применили последовательную двухстадийную стратегию. Женщины постменопаузального возраста были разделены на контрольную группу (10 977) и группу скрининга (10 985). СА-125 определяли ежегодно. Если отмечалось увеличение показателей (более 30 u/ml), производилось трансабдоминальное УЗИ. При отклонениях в величине яичника (более 8,8 см) прибегали к хирургическому вмешательству. Было произведено 29 операций и выявлено 6 случаев рака яичника. Таким образом, УПП составил 20,7%. В контрольной группе рак яичника обнаружен в 20 случаях. Средняя выживаемость в скрининговой группе составила 72,9 мес и была значительно выше, чем в контрольной группе (42 мес).

В проспективном исследовании было обследовано 13 000 женщин старше 50 лет, разделенных на 3 группы: с нормальным уровнем СА-125 (1-я), промежуточным (2-я) и повышенным (3-я). В 1-й группе ежегодно определяли СА-125, женщин 3-й группы направляли на трансвагинальное УЗИ, у женщин 2-й группы повторно определяли СА-125 через 3 мес и при повышенном уровне маркера производили трансвагинальное УЗИ, а при сохраненном или сниженном уровне СА-125 еще раз определяли через год. Подобная тактика позволила достичь 99,8% специфичности и 19% УПП [35, 49].

Национальный раковый институт США начал и продолжает исследование, называемое PLSO (prostate, lung, colon, ovary trial), которое включает 39 115 здоровых женщин постменопаузального возраста (от 55 до 74 лет), разделенных на группы: 1-я с ежегодным определением СА-125 в течение 5 лет, 2-я с ежегодным УЗИ в течение 3 лет, 3-я со стандартным клиническим осмотром. Контролем служат 37 000 женщин, которым не проводятся указанные выше обследования. Важным моментом является определение цены исследований. Планируется последующее наблюдение в течение 13 лет. По предварительным данным, у 1338 (4,7%) женщин имелись подозрительные изменения при трансвагинальном УЗИ, у 402 (1,4%) – повышенные показатели СА-125 и у 23,5% обследуемых наблюдались отклонения по обоим тестам. Эффективность и влияние на смертность такого варианта скрининга еще только предстоит оценить [4, 11, 23].

Другое исследование, предпринятое в Англии, включает 200 000 женщин постменопаузального возраста, которые были разделены на 3 группы: 100 000 – контроль (общепринятый клинический осмотр), у 50 000 женщин ежегодно проводилось трансвагинальное УЗИ и у 50 000 женщин ежегодно исследовался уровень СА-125, при повышении которого производилось УЗИ и/или хирургическое вмешательство. Длительность скрининга составила 3 года, последующее наблюдение – в течение 7 лет. Результаты исследования должны определить преимущества того или иного подхода [6].

Аналогичную задачу ставят перед собой два больших рандомизированных исследования, включивших 34 261 и 202 638 женщин в возрасте 50–74 лет. Эти исследования также должны определить, улучшает ли подобная скрининговая технология выживаемость при раке яичников [33, 40]. Пока опубликованы предварительные результа-

ты. Показатели специфичности при данной методике повышаются (99,8%) по сравнению с использованием одного трансвагинального УЗИ (98,2%), а положительный предсказательный уровень отличается значительно (35,1 против 2,8%). Такая мультимодальная методика, помимо повышения специфичности, требует меньших финансовых затрат. Однако пока не подсчитаны показатели смертности в контрольной и исследуемой группах и окончательные выводы будут сделаны в 2014 г.

Тем не менее большинство исследователей склонны считать, что проведение скрининга всего населения в настоящее время нецелесообразно [3, 14, 15, 17, 38, 45, 58].

Основанием для такого мнения служат три обстоятельства:

- часто наблюдаются ложноположительные результаты, приводящие к необоснованным лапаротомиям. Последние связаны с риском, который может перевесить положительный результат в выявлении незначительного числа больных в ранней стадии [12, 34, 54, 57];

- обнаружение увеличенного уровня СА-125 может встревожить больного и привести к ненужному и дорогостоящему обследованию [13];

- процедура скрининга всего женского населения связана с огромными денежными затратами [39].

Хотя имеющиеся в настоящее время данные не оправдывают проведение скрининга во всей популяции, но указывают на определенные преимущества (например, снижение стадии в момент диагноза и тем самым улучшение выживаемости) и необходимость проведения последнего в группах риска [51].

Более сложными, но и более точными методами в сравнении с УЗИ являются КТ и МРТ. Эти методы не могут рассматриваться в качестве скринирующих вследствие их высокой стоимости. Они обычно используются в качестве уточняющих методов диагностики для определения реальной стадии заболевания, выявления рецидивов и метастазов. Эти методики успешно применяются при определении анатомических деталей и морфологических изменений [26]. По сравнению с УЗИ использование МРТ позволяет более эффективно дифференцировать доброкачественные поражения от злокачественных. Очевидны преимущества МРТ у пациенток с неопределенными массами в малом тазу (особенно у молодых женщин) при отрицательных показателях опухолевых маркеров [50].

Последним достижением в использовании неинвазивных методов является мультidetекторная КТ, что позволяет значительно лучше выявлять и характеризовать опухолевые массы в области придатков. Чувствительность при этом достигает 90%, специфичность – 88,76%, а УПП – 78,26%. Общая диагностическая точность в определении злокачественности составляет 89,15% [53]. Показано, что КТ демонстрирует превосходные показатели в предсказании резектабельности. Так, общая чувствительность КТ в предсказании остаточной опухоли составила 88%, специфичность – 92%, а УПП – 85%; в совокупности с оценкой показателей СА-125 эти данные составляют 88, 98 и 95% соответственно. КТ имеет преимущества в определении перитонеального распространения, тогда как МРТ – в определении поражения лимфоузлов. Однако, согласно некоторым данным, точность при выявлении перитонеальных имплантантов менее 1 см составляет 25–50% [40]. КТ и МРТ демонстрируют высокую точность в предсказании неоперабельности или субоптимальной циторедуктив-

ной операции. Чувствительность, специфичность и УПП составляют 76, 99 и 94% соответственно [43].

Таким образом, на первом этапе обследования целесообразно использовать УЗИ для выявления и оценки (доброкачественное, злокачественное) подозрительных масс в области придатков. Комплексное использование УЗИ, КТ и МРТ позволяет идентифицировать доброкачественное поражение от злокачественного и тем самым избежать ненужного хирургического вмешательства. С помощью КТ и МРТ уточняется характер поражения, производится оценка стадии заболевания и его операбельности [43, 48].

К современным методам диагностики относится определение различий, которые наблюдаются в злокачественной ткани яичника, с помощью имплантированной телеметрической системы; использование позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ) для определения изменений в метаболизме глюкозы в нормальной и злокачественной ткани яичника [31]. Эти функциональные изменения трудно выявить с помощью других диагностических методов [26].

ПЭТ применяется в медицине уже в течение трех десятилетий, однако только в последние несколько лет этот метод стал широко внедряться в онкологическую практику. Наиболее широкое применение приобрел радиоактивный препарат ¹⁸F-флюородезоксиглюкоза (¹⁸F-FDG) для ПЭТ. Период его полураспада составляет 110 мин, он широко доступен, что делает его идеальным для выявления мест его накопления (локализации). Поскольку ¹⁸F-FDG является хорошим радиоактивным индикатором, он может также накапливаться и в нормальных тканях, таких как мозг, печень и др. Однако повышенный метаболизм глюкозы в большинстве опухолевых клеток является причиной избыточной аккумуляции этого препарата в них (более интенсивной, чем, например, в печени). Сканирование женщин пременопаузального возраста в сроки до 10-го дня цикла позволяет избежать ошибок в оценке физиологического накопления препарата в яичнике. Преимущество ПЭТ перед другими методиками состоит в способности определять биологические и функциональные характеристики опухолевых клеток раньше, чем морфологические изменения [19].

Последние исследования показали преимущество ПЭТ перед КТ в оценке масс в малом тазу с чувствительностью и специфичностью 100 и 85–92,5% соответственно [44, 59]. Было показано, что ПЭТ может выявлять ранее не подозреваемые опухоли яичника при диагностировании других опухолей. Проблема ПЭТ состоит в низкой специфичности при доброкачественных поражениях, как, например, corpus luteum у женщин пременопаузального возраста, что увеличивает число предполагаемых опухолей. С другой стороны, увеличение числа опухолей яичников, выявленных с помощью ПЭТ, у женщин постменопаузального возраста, у которых доброкачественные опухоли более редки, обычно ассоциируется со злокачественными изменениями яичника [30, 36].

Наблюдение больных раком яичника после начального лечения и своевременное выявление рецидива заболевания являются важными компонентами диспансерного ведения таких больных. Повышение уровня СА-125 свидетельствует о возможном рецидиве у 56–94% больных в течение последующих 3–5 мес. Последующее обследование с помощью УЗИ, КТ и МРТ не всегда мо-

жет прояснить диагноз. В этих случаях использование ПЭТ бывает очень полезным [10, 15, 18, 47].

Представляет интересно использование ПЭТ после неoadъювантной терапии. Изменения метаболизма глюкозы, зарегистрированные с помощью ПЭТ, могут значительно лучше предсказать выживаемость у больных раком яичников, нежели показания СА-125 [5].

Многообещающие результаты получены при совместном использовании ПЭТ и КТ для идентификации остаточной или рецидивной опухоли яичника, а также отдаленных метастазов. В этом тандеме КТ используется как средство, уточняющее локализацию очагов излучения FDG. При обследовании 43 пациенток (средний возраст $53,9 \pm 7,8$ года) в период 2003–2006 гг. была зарегистрирована чувствительность 88,4%, специфичность 88,2% (было 5 ложноотрицательных и 2 ложноположительных ответа) [25]. Очевидно, что совместное использование ПЭТ и КТ значительно эффективнее, чем каждое исследование в отдельности. Чувствительность и специфичность при определении рецидивной опухоли составили 83–95 и 71–100% соответственно [37, 52]. Результативность определения стадий опухолей улучшилась с 53% при использовании только КТ до 87% при совместном использовании. Было также установлено повышение степени точности выявления метастазов, даже при отсутствии увеличения размеров лимфоузлов [60]. Эффективна эта комбинация для выявления необычного супрадиафрагмального распространения, а также вовлечения в процесс поверхности кишечника [18].

Комбинированное использование ПЭТ и КТ позволяет оценивать как анатомическое, так и функциональное состояние подозрительных поражений, уменьшает число ложноположительных ответов за счет лучшей анатомической локализации нормальных структур. Такое комплексное обследование позволило внести изменения в клиническое ведение более чем у трети больных, уменьшило стоимость лечения благодаря более точному отбору больных для хирургического лечения, дало возможность проводить лучевое лечение более целенаправленно. Отмечено, что приобретение опыта в применении данного метода повысило чувствительность с 78 до 93%, а специфичность – с 75 до 100% [32, 47, 52].

Китайскими исследователями проанализированы данные литературы с января 1995 г. по ноябрь 2007 г. в отношении эффективности выявления рецидивной злокачественной опухоли яичника с помощью СА-125, ПЭТ, ПЭТ/КТ, КТ и МРТ. Авторы пришли к выводу, что наиболее эффективной методикой является совместное использование ПЭТ/КТ, особенно у пациенток с повышенным уровнем СА-125 и отрицательными данными КТ или МРТ [22].

Дальнейшее совершенствование неинвазивных методов визуализации путем разработки новых датчиков, сканеров и цифровых компьютерных программ позволит повысить их эффективность при диагностике ранних стадий рака яичников.

Литература

1. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2007 г. // *Вестн. РОНЦ им. Н.Н. Блохина / Под ред. М.И. Давыдова.* – Москва. – 2009.

2. Чекалова М.А. Ультразвуковая диагностика рака яичников. // *Современные экспериментальные и клинические подходы к диагностике и рациональному лечению рака яичников: Сб. статей.* – М. – 2001. – С. 47–57.

3. American Cancer Society. *Cancer facts and figures.* 2008. – Atlanta, GA: American Cancer Society. – 2008. – P. 16.

4. Andriole G.L., Reding D., Hayes R.B. et al. *The prostate, lung, colon, and ovarian (PLCO) cancer screening trial: Status and promise // Urol. Oncol.* – 2004. – Vol. 22 (4). – P. 358–361.

5. Avril N., Sassen S., Schmalfeldt B. et al. *Prediction of response to nedoadjuvant chemotherapy by sequential F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with advanced-stage ovarian cancer // Clin. Oncol.* – 2005. – Vol. 23 (30). – P. 7445–7453.

6. Bagwell D., Bast R.C. Jr. *Early detection of ovarian cancer. // Disease Markers.* – 2007. – Vol. 23. – P. 397–410.

7. Bast R.C., Hennessy B., Mills G.B. *The biology of ovarian cancer: new opportunities for translation. // Nat Rev Cancer.* – 2009. – Vol. 9 (6). – P. 415–428.

8. Basu S., Rubello D. *PET imaging in the management of tumors of testis and ovary: current thinking and future directions. Minerva Endocrinol.* – 2008. Sep; – Vol. 33 (3). – P. 229–256.

9. Breedlove G., Busenhardt C. *Screening and detection of ovarian cancer. J Midwifery Womens Health.* – 2005. Jan–Feb; – Vol. 50 (1). – P. 51–54.

10. Brooks R.A., Powell M.A. *Novel imaging modalities in gynecologic cancer. Curr Oncol Rep.* – 2009; Nov; – Vol. 11 (6). – P. 466–472.

11. Buys S.S., Partridge E., Greene M.H. et al. *Ovarian cancer screening in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) cancer screening trial: findings from the initial screen of a randomized trial. Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2005. – Vol. 193 (5). – P. 1630–1639.

12. Campbell S., Bhan V., Royston J. et al. *Screening for early ovarian cancer. Lancet.* – 1988. – Vol. 1. – P. 710–711.

13. Chitate R. *Monitoring ovarian cancer: CA125 trial stirs controversy. JNCI.* – 2009. – Vol. 101 (18). – P. 1233–1235.

14. Clarke-Pearson D.L. *Screening for ovarian cancer. New. Engl. J. Med.* – 2009, 9 July; – Vol. 361 (2). – P. 170–177.

15. Collins L.G., Wynn D.T., Barash J.H. *The future of cancer screening. Prim Care.* – 2009. Sep; – Vol. 36 (3). – P. 623–639.

16. Dai S.Y., Hata K., Inubashiri E. et al. *Does three-dimensional power Doppler ultrasound improve the diagnostic accuracy for the prediction of adnexal malignancy? J Obstet Gynaecol Res.* – 2008. Jun; – Vol. 34 (3). – P. 364–370.

17. Gaarenstroom K.N., van der Hiel B., Tollenaar R.A. et al. *Efficacy of screening women at high risk of hereditary ovarian cancer: results of an 11-year cohort study. Int. J. Gynecol. Cancer.* – 2006. Jan-Feb; – Vol. 16. Suppl 1: – P. 54–59.

18. Gadducci A., Cosio S. *Surveillance of patients after initial treatment of ovarian cancer. Crit. Rev. Oncol. Hematol.* – 2009; Jul; – Vol. 71 (1). – P. 43–52.

19. Giorgetti A., Volterrani D., Mariani G. *Clinical oncological applications of Positron Emission Tomography (PET) using fluorine-18-fluoro-2-deoxy-D-glucose. Radiol. Med.* – 2002; Apr; – Vol. 103 (4). – P. 293–318.

20. Greenlee R.T., Hill-Harmon M.B., Murray T. et al. *Cancer statistics. J. Clin. Oncol.* – 2001. – Vol. 51. – P. 15–36.

21. Gronlund B. *Progressive epithelial ovarian carcinoma. Prognostic factors and clinical management. Dan Med Bull.* – 2006; Aug. – Vol. 53 (3). – P. 232–237.

22. Gu P., Pan L.L., Wu S.Q., Sun L., Huang G. *CA 125, PET alone, PET-CT, CT and NRI in diagnosis recurrent ovarian carcinoma: a systematic review and meta-analysis. Eur. J. Radiol.* – 2009. Jul; – Vol. 71 (1). – P. 164–174.

И др. авторы.