

# Nowoczesna ultrasonografia i modele prognostyczne w przedoperacyjnym różnicowaniu nowotworów jajnika

## Novel ultrasonography and prognostic models in the preoperative discrimination of ovarian cancer

Artur Czekierdowski

Katedra i Klinika Ginekologii Onkologicznej i Ginekologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

### Streszczenie

Wybór prawidłowej metody leczenia chorych z guzami jajnika zależy od rodzaju guza, przy czym zmiany niezłośliwe mogą być obserwowane lub usuwane za pomocą metod o minimalnej inwazyjności, takich jak laparoscopia lub minilaparotomia. Zabiegi chirurgiczne u kobiet z guzami granicznymi mogą być mniej agresywne, szczególnie jeżeli ze względu na wiek chorej istotne jest zachowanie płodności. Podobna sytuacja występuje u pacjentek z rakiem jajnika w I stopniu zaawansowania klinicznego. Decyzja o rozszerzeniu procedur diagnostycznych jest z kolei istotna, gdy wykryty guz może być zmianą zaawansowaną klinicznie albo guzem przerzutowym do jajnika. Nowoczesne sposoby wstępnego przedoperacyjnego różnicowania różnych typów zmian przydatków macicy u kobiet oraz metody oceny prawdopodobieństwa istnienia zmiany złośliwej w badanym guzie opierają się obecnie przede wszystkim na badaniu ultrasonograficznym i na ocenie ekspresji wybranych markerów nowotworowych. W pracy omówiono „klasyczne” i najnowsze zastosowanie metody „prostych reguł” zaproponowanej przez Międzynarodową Grupę Analizy Guzów Jajnika (IOTA) w 2008 roku oraz sposoby wykorzystania w diagnostyce ultrasonograficznej guzów jajnika pierwszego politomicznego modelu prognostycznego ADNEX grupy IOTA. Model ten pozwala na ocenę prawdopodobieństwa, że w badanym guzie przydatkowym wystąpi jedna z 5 kategorii: guzy niezłośliwe, raki graniczne, raki w I stopniu oraz w II–IV stopniu zaawansowania klinicznego, a także guzy przerzutowe do jajnika. W pracy przedstawiono praktyczne sposoby wykorzystania metody „prostych” reguł i modelu ADNEX w diagnostyce ambulatoryjnej i klinicznej.

**Słowa kluczowe:** modele prognostyczne, ultrasonografia raka jajnika

Gin. Perinat. Prakt. 2016; 1, 4: 152–161

Rak jajnika jest główną przyczyną zgonów kobiet chorych na nowotwory złośliwe narządu płciowego w krajach uprzemysłowionych Europy i Stanów Zjednoczonych [1]. Mimo że w Polsce występuje znacznie rzadziej (3500 nowych przypadków rocznie) niż rak piersi (ponad 18 000 nowych przypadków rocznie), cechuje się prawie 2-krotnie wyższą śmiertelnością (ok. 70%) [2]. Badania przesiewowe wykrywające raka jajnika są trudne do zorganizowania, ale możliwe do wykonania. W Polsce dzięki szeroko nagłaśnianym programom profilaktyki zdrowotnej i łatwo dostępnym badaniom cytologicznym

obecnie wykrywa się corocznie około 2900 przypadków raka szyjki macicy. Rak jajnika jest tradycyjnie nazywany „cichym zabójcą”, gdyż niepokojące objawy pojawiają się dopiero wtedy, gdy choroba jest praktycznie nieuleczalna.

Pojęcie „rak jajnika” obejmuje całe spektrum różnych guzów pod względem patogenetycznym i morfologicznym. Na podstawie wielu wyników badań klinicznych i molekularnych można stwierdzić, że w praktyce przydatny jest podział złośliwych guzów jajnika na 2 główne typy: typ I to nowotwory stosunkowo stabilne genetycznie, wolno rosnące i niepowodujące przez długi czas niepokojących

objawów klinicznych. Typ II obejmuje wysoce agresywne niskozróżnicowane raki, najczęściej surowicze i endometrioidalne, które w całej grupie guzów złośliwych stanowią około 70% przypadków i najczęściej są rozpoznawane w zaawansowanym stadium klinicznym [3]. Guzy II typu aktualnie odpowiadają za około 90% zgonów chorych na raka jajnika. Zrozumiała jest więc potrzeba opracowania nowych metod diagnostycznych, które będą cechować się wysokimi wartościami predykcyjnymi pozwalającymi na wczesne wykrycie i różnicowanie agresywnych, szybko rosnących typów nowotworów złośliwych jajnika.

Ultrasonografia przezpochwowa, uzupełniana w przypadkach dużych guzów badaniem sondami przezbrzusznymi, jest uznaną metodą wstępnego różnicowania różnych typów guzów przydatkowych u kobiet. Metoda ta okazała się nie tylko wysoce skuteczna diagnostycznie, ale również powtarzalna w ośrodkach o różnym stopniu specjalizacji w ginekologii i ginekologii onkologicznej. Obserwacje epidemiologiczne wskazują z kolei, że operacje z powodu guza przydatkowego są wykonywane w pewnym okresie życia aż u około 10% kobiet, przy czym dotyczy to całkowitej ich populacji, a nie tylko chorych leczonych na oddziałach ginekologicznych. Z tego względu niezwykle istotny we wstępnej diagnostyce różnicowej guzów jajnika jest więc aspekt rozróżnienia zmian fizjologicznych i nowotworowych. W codziennej praktyce diagnostycznej cechy charakterystyczne wielu zmian czynnościowych w jajniku u kobiet, związanych z cyklem płciowym, jak również zmiany echostruktury i rozmiarów jajników po menopauzie są znane, ale często zapominane przez osoby wykonujące badanie ultrasonograficzne.

W praktyce klinicznej większość wykrytych sonograficznie zmian przydatkowych u kobiet jest niezłośliwa. Na podstawie badania ultrasonograficznego wykonanego zgodnie z istniejącymi obecnie standardami można w wielu przypadkach z wysokim prawdopodobieństwem rozpoznać rodzaj zmiany jajnikowej. Jednakże szeroka dostępność aparatów ultrasonograficznych w połączeniu ze zbyt małym doświadczeniem lekarzy wykonujących badania obrazowe zmian jajnikowych, które występują w różnych okresach życia kobiety, powodują, że przypadki błędów medycznych polegających na „przebadaniu” lub „nieprzebadaniu” guzów zdarzają się nawet w ośrodkach wyspecjalizowanych w ginekologii onkologicznej. Wiadomo także, że około 8% guzów jajnika pozostaje niemożliwych do poprawnego różnicowania nawet dla najbardziej doświadczonych w ultrasonografii ginekologicznej ekspertów. Wykryty guz przydatkowy powinien być szczegółowo zbadany w zaplanowany sposób, najlepiej obserwując zmianę od jej jednego biegunu do drugiego. Po obrocie sondy o 90° wymiary guza w 3 prostopadłych płaszczyznach powinny być przedstawione w dokumentacji zdjęciowej, korzystne jest także określenie przybliżonej objętości zmiany. Pomiar tylko

w jednej płaszczyźnie nie są zazwyczaj wystarczająco dokładne. Objętość guza w ml lub  $\text{cm}^3$  można obliczyć na kalkulatorze albo automatycznie, przy wykorzystaniu oprogramowania aparatu, na przykład według wzoru dla elipsoidy obrotowej:

$$V = D \text{ (cm)} \times S \text{ (cm)} \times W \text{ (cm)} \times 0,532$$

gdzie: V – objętość, D – długość, S – szerokość, W – wysokość jajnika.

Graniczne wartości objętości jajnika według klasyfikacji podanej przez DePriesta i wsp. [4] to  $20 \text{ cm}^3$  u kobiet przed menopauzą oraz  $10 \text{ cm}^3$  u kobiet po menopauzie. Liczba wykrytych zmian jest ważna w diagnostyce różnicowej, gdyż guzy złośliwe są znacznie częściej wielokomorowe i obustronne. Zgodnie z kryteriami zaproponowanymi po raz pierwszy przez Granberga i wsp. [5] i zmodyfikowanymi przez Międzynarodową Grupę Analizy Guzów Jajnika (IOTA, *International Ovarian Tumor Analysis*) [6], guzy przydatkowe można w badaniu sonograficznym w stosunkowo prosty sposób opisać jako:

- A – jednokomorowe całkowicie torbielowate bez przegród i elementów litych;
- B – wielokomorowe, całkowicie torbielowate;
- C – jednokomorowe, torbielowate z elementami litymi;
- D – wielokomorowe, torbielowate z elementami litymi;
- E – lite, to znaczy takie, w których elementy lite stanowią ponad 80% największego pola przekroju guza.

Wykorzystanie ultrasonografii dopplerowskiej i kolorowego kodowania przepływu naczyniowego w narządach miednicy wymaga doświadczenia badającego i umiejętności odpowiedniego ustawienia aparatu. W ocenie jakościowej zaleca się wykorzystanie trybu Dopplera „mocy” (tzw. „power” Doppler), ponieważ można wtedy wykrywać przepływ krwi o szybkości poniżej 3–5 cm/s. Ustawienia położnicze nie są odpowiednie dla badania ginekologicznego. Na przykład dla badania guzów jajnika wartość częstości powtarzania pulsów PRF powinna być ustawiona w granicach 0,3–0,6 kHz, a nie jak w badaniu mięśnia macicy czy endometrium na 0,9 kHz. Jednocześnie czułość koloru (*gain*) powinna być ustawiona na możliwie najwyższym poziomie, ale niepowodującym jeszcze pojawiania się artefaktów rozbłysku (tzw. *flash artifact*) niezwiązanych z obecnością przepływu krwi w badanym obszarze guza. Ze względu na fakt, że ocena cech unaczynienia zmian przydatkowych może być trudna dla mniej doświadczonych badających, grupa IOTA zaproponowała praktyczny, ilościowy i niezależny od typu posiadanego aparatu USG sposób oceny unaczynienia guzów jajnika [6]. Unaczynienie guza oceniane jest punktowo (od 1 do 4) albo przez nadanie im wartości cechy „KOLOR” (*color score* wg IOTA), co oznacza, że:

- cecha „KOLOR” [1] – dla zmian bez uwidocznionego w czasie badania dopplerowskiego koloru;
- cecha „KOLOR” [2] – dla guzów, w których wykryto jedynie minimalny pod względem obszaru i natężenia koloru przepływ w zębnie lub wewnątrz przegród (do 2 naczyń na jednym przekroju);
- cecha „KOLOR” [3] – gdy przepływ w guzie ma umiarkowane do średniego nasilenie;
- cecha „KOLOR” [4] – gdy guz przydatkowy zawiera obfite unaczynienie.

Cechami typowymi dla guzów złośliwych są nie tylko pola lite lub wyrosła brodawkowate w wewnętrznej ścianie cysty albo unaczynienie widoczne w przegrodzie zmiany wielokomorowej, ale także obecność różnego typu nawet małych zmian litych lub cystyczno-litych z centralnymi, chaotycznie ułożonymi naczyniami. Ryzyko istnienia nowotworu złośliwego, szczególnie u kobiet po menopauzie, w takich guzkach jest znacznie wyższe niż w cystach jedno- lub wielokomorowych, przy czym dla podejrzenia istnienia wczesnego procesu nowotworowego nie mają żadnego znaczenia rozmiary zmiany czy też niskie stężenia markerów, takich jak CA125 czy HE-4 w surowicy krwi [7, 8]. W przypadku wątpliwości badającego każdy guz przydatków macicy, który wykazuje złożoną strukturę wewnętrzną, w tym przede wszystkim zmiany o budowie jednokomorowej z elementami litymi, wielokomorowe, wielokomorowe z elementami litymi i guzy lite wykazujące umiarkowane lub obfite unaczynienie (cecha „KOLOR” 3 lub 4), powinny być konsultowane przez eksperta w ośrodku specjalizującym się w ginekologii onkologicznej.

W minionych 30 latach zaproponowano ponad kilkadziesiąt różnych systemów punktowej klasyfikacji guzów jajnika wykrytych w badaniu sonograficznym. Porównanie różnych modeli pod względem dokładności prognostycznej jest możliwe poprzez obliczenie dla każdego z nich pola powierzchni pod tak zwaną krzywą „ROC”, która na osi odciętych OX przedstawia seryjne wartości obliczone jako  $[1 - \text{specyficzność testu}]$  mające zakres od 0 do 1, a na osi rzędnych OY obliczoną dla tych wartości czułość testu, również w zakresie od 0 do 1. Wartość pola powierzchni pod krzywą nazywana jest AUC (*Area Under the Curve*) i zawsze zawiera się między wartościami  $AUC = 0,50$  – test bez wartości prognostycznej, czułość i specyficzność równe po 50% do  $AUC = 1,0$  – idealny (hipotetyczny) test o doskonałej wartości prognostycznej: czułość i specyficzność równe są po 100%. Im wyższa wartość AUC, a wzrokowo, gdy punkt „zagięcia” krzywej ROC jest jak najbliżej górnego lewego rogu wykresu, tym generalnie lepszy jest model lub test prognostyczny.

Obecnie w Europie i w wielu krajach, poza Stanami Zjednoczonymi, popularnym sposobem wstępnego różnicowania guzów jajnika w badaniu ultrasonograficznym jest ocena tak zwanego „Indeksu Ryzyka Raka Jajnika”,

w skrócie RMI (*Risk of Malignancy Index*) zaproponowanego w 1990 roku przez Jacobsa i wsp. [9]. Indeks ten uwzględnia charakterystykę sonomorfologiczną guza, wiek pacjentki oraz stężenie antygenu CA-125 w surowicy krwi w IU/ml i może być obliczony w następujący sposób:

$$RMI = U \times \text{wiek} \times \text{CA-125 (IU/ml)}$$

gdzie: U – wynik oceny w badaniu USG, wiek przed MNP – 1 punkt, wiek po MNP – 3 punkty

Wartość U jest wyliczana po uwzględnieniu cech guza:

- guz wielokomorowy;
- obecność pól litych;
- guz obustronny;
- wodobrzusze;
- obecność przerzutów w jamie brzusznej.

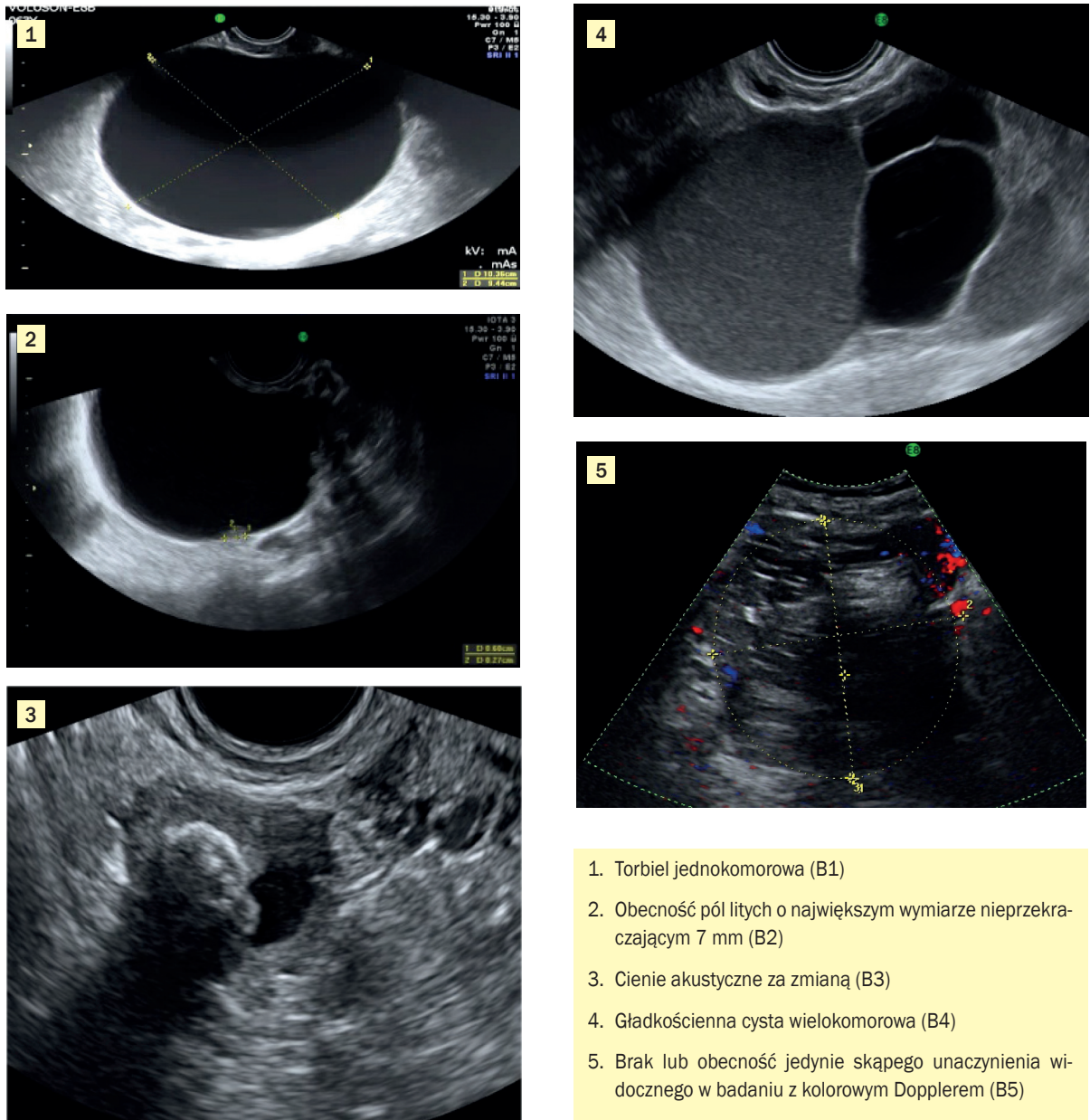
Każda z tych cech otrzymuje 1 punkt. Jeżeli obecne są co najmniej 2 cechy w guzie, to wartość  $U = 3$ , jeżeli mniej niż 2 cechy, to wartość  $U = 1$ . Wynik powyżej 200 wskazuje na znacznie zwiększone ryzyko guza złośliwego jajnika [10].

## Metoda „prostych reguł”

Innym nowszym i coraz bardziej popularnym oraz zalecanym od 2015 roku przez Polskie Towarzystwo Ginekologiczne sposobem różnicowania guzów jajnika jest wprowadzona w 2008 roku metoda „prostych reguł” [11]. Prawidłowe zastosowanie metody „prostych reguł” wymaga od badającego minimalnej wiedzy na temat kryteriów klasyfikacji zmian zawartych w publikacji grupy IOTA z 2000 roku [6]. W tabeli 1 podsumowano cechy reguł B i M.

Tabela 1. Zestawienie reguł B i M według grupy IOTA [11]

| Pięć prostych reguł sugerujących obecność guza niezłośliwego (tzw. B-rules) | Pięć prostych reguł sugerujących obecność guza złośliwego (tzw. M-rules)                    |
|---|---|
| B1. Torbiel jednokomorowa   | M1. Nieregularny w obrysie guz lity   |
| B2. Obecność w guzie pól litych < 7 mm w maksymalnym wymiarze               | M2. Wodobrzusze   |
| B3. Cienie akustyczne za guzem  | M3. Przynajmniej 4 wyrosła brodawkowate   |
| B4. Gładkościenny guz wielokomorowy o maksymalnym wymiarze < 100 mm         | M4. Nieregularny w obrysie wielokomorowy guz cystyczno-lity o największym wymiarze > 100 mm |
| B5. Brak wykrywalnego w guzie przepływu widocznego w badaniu dopplerowskim  | M5. Wysoki lub bardzo wysoki wynik oceny cechy „kolor” w badaniu dopplerowskim (3 lub 4)    |



Rycina 1. Pięć reguł B prognozujących obecność zmiany niezłośliwej jajnika („B” od *benign*)

Ryciny 1 i 2 przedstawiają przykłady badania sonograficznego obrazującego 5 reguł B charakterystycznych dla zmian niezłośliwych oraz 5 reguł M typowych dla guzów złośliwych jajnika.

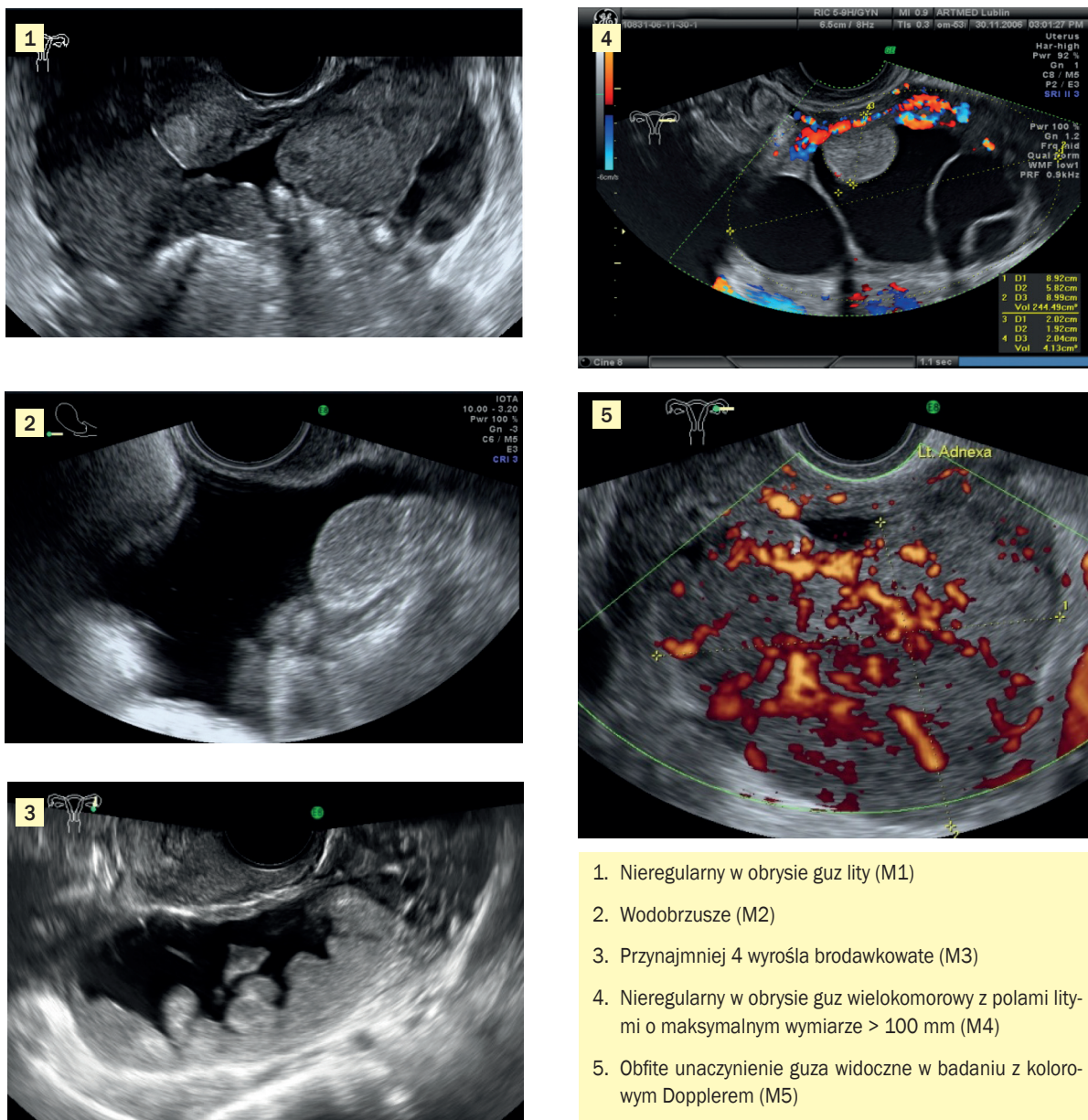
Zaproponowana w 2008 roku i „klasyczna” interpretacja wyników badania guza jest następująca:

- jeżeli występuje jedna lub więcej cech M i jednocześnie nie stwierdzono żadnej cechy B, guz jest klasyfikowany jako złośliwy (reguła 1);
- jeżeli jest obecna jedna lub więcej cech B przy jednoczesnym braku cechy M, to guz jest klasyfikowany jako niezłośliwy (reguła 2);

1. Torbiel jednokomorowa (B1)
2. Obecność pól litych o największym wymiarze nieprzekraczającym 7 mm (B2)
3. Cienie akustyczne za zmianą (B3)
4. Gładkościenna cysta wielokomorowa (B4)
5. Brak lub obecność jedynie skąpego unaczynienia widocznego w badaniu z kolorowym Dopplerem (B5)

- jeżeli obecne są jednocześnie cechy M oraz B lub żadna z tych cech nie występuje, to metoda ta nie daje jednoznacznego wyniku (reguła 3);
- w przypadku braku możliwości klasyfikacji (reguła 3) proponuje się skonsultowanie pacjentki w ośrodku referencyjnym.

W przeciwieństwie do szeroko wykorzystywanego w Wielkiej Brytanii indeksu RMI, którego obliczenie wymaga dodatkowego oznaczenia stężenia antygenu CA-125 w surowicy krwi, w metodzie „prostych reguł” wykorzystywane są proste kryteria wyłącznie ultrasonograficzne. W metodzie tej nawet dla lekarzy niebędących



Rycina 2. Pięć reguł M wskazujących na istnienie guza złośliwego („M” od *malignant*)

ekspertami w ultrasonografii możliwe jest poprawne wstępne sklasyfikowanie około 75% zmian przydatkowych. Czułość metody „prostych reguł” w pierwszej badanej grupie ponad 1200 guzów jajnika wynosiła 93%, a specyficzność odpowiednio 90% [12].

Wyniki prospektywnych badań grupy IOTA wskazują, że subiektywna ocena cech guza w badaniu sonograficznym wykonywanym przez eksperta pozostaje najlepszą metodą przedoperacyjnej klasyfikacji złośliwych i niezłośliwych guzów jajnika [13]. Jednakże w praktyce klinicznej i ambulatoryjnej ocena takiego eksperta nie zawsze jest łatwo dostępna. Najnowsza, opublikowana w 2016 roku [14] metoda oceny wyników zastosowania „prostych reguł” pozwala jednak już na ocenę ryzyka

istnienia nowotworu złośliwego dla każdego guza, nawet bez wykorzystania kalkulatora. Wystarczy ocenić liczbę cech B i cech M występujących w zmianie jajnikowej i porównać z danymi z tabel 2 i 3.

Klasyfikacja przedstawiona w tabelach 2 i 3 może być wykorzystana do planowania indywidualnego postępowania u kobiet ze zdiagnozowanymi guzami przydatkowymi. Jak wynika z tabeli, obecność kilku cech B lub ich przewaga nad liczbą cech M sugerują niskie ryzyko guza złośliwego i odwrotnie — obecność kilku cech M niezależnie od liczby obecnych cech B sugeruje wysokie ryzyko raka jajnika w badanym guzie. Najważniejsze wnioski z nowych badań nad przydatnością modelu „prostych reguł” przedstawiono poniżej:

**Tabela 2.** Nowy sposób prognozowania rodzaju guza przydatkowego w zależności od liczby stwierdzonych cech B i M w wykrytej zmianie (zmodyfikowane wg [14])

| Centra onkologiczne |        | Liczba cech M |   |        |        |        |        |                                      |              |  |
|---------------------|--------|---------------|---|--------|--------|--------|--------|--------------------------------------|--------------|--|
|                     |        | 0             | 1 (M4)  | 1 (M3) | 1 (M5) | 1 (M1) | 1 (M2) | 2                                    | > 2          |  |
| Liczba cech B       | 0      | 48,7          | 71,7  | 81,4   | 81,7   | 89,5   | 93,1   | 92,1-99,2                            | 98,2- ≥ 99,9 |  |
|                     | 1 (B3) | 15,2          | Specyficzne kombinacje są rzadkie, zmiana podejrzana (ryzyko pomiędzy 12,9-71,9%) zależnie od tego, które cechy B i M są obecne |        |        |        |        | Rzadka kombinacja, zmiana podejrzana |              |  |
|                     | 1 (B5) | 12,8          |   |        |        |        |        |                                      |              |  |
|                     | 1 (B2) | 9,1           |   |        |        |        |        |                                      |              |  |
|                     | 1 (B4) | 5,7           |   |        |        |        |        |                                      |              |  |
|                     | 1 (B1) | 3,1           | Rzadka kombinacja, zmiana podejrzana  |        |        |        |        |                                      |              |  |
|                     | 2      | 0,49-2,7      |   |        |        |        |        |                                      |              |  |
|                     | > 2    | 0,09-0,29     |   |        |        |        |        |                                      |              |  |
| Inne ośrodki        |        | Liczba cech M |   |        |        |        |        |                                      |              |  |
|                     |        | 0             | 1 (M4)  | 1 (M3) | 1 (M5) | 1 (M1) | 1 (M2) | 2                                    | > 2          |  |
| Liczba cech B       | 0      | 27,5          | 50,2  | 63,6   | 64     | 77,2   | 84,3   | 82,3-98,0                            | 95,6-99,7    |  |
|                     | 1 (B3) | 6,7           | Specyficzne kombinacje są rzadkie, zmiana podejrzana (ryzyko pomiędzy 5,6-50,5%) zależnie od tego, które cechy B i M są obecne  |        |        |        |        | Rzadka kombinacja, zmiana podejrzana |              |  |
|                     | 1 (B5) | 5,6           |   |        |        |        |        |                                      |              |  |
|                     | 1 (B2) | 3,8           |   |        |        |        |        |                                      |              |  |
|                     | 1 (B4) | 2,4           |   |        |        |        |        |                                      |              |  |
|                     | 1 (B1) | 1,2           | Rzadka kombinacja, zmiana podejrzana  |        |        |        |        |                                      |              |  |
|                     | 2      | 0,19-1,1      |   |        |        |        |        |                                      |              |  |
|                     | >2     | ≤ 0,01-0,12   |   |        |        |        |        |                                      |              |  |

**Tabela 3.** Ocena ryzyka istnienia guza złośliwego w zależności od liczby stwierdzonych cech B i M w wykrytej zmianie (zmodyfikowane wg [14])

| Cechy B i M   | Klasyfikacja          |
|---|-----------------------|
| Brak cech M oraz > 2 cechy B  | Bardzo niskie ryzyko  |
| Brak cech M i dwie cechy B<br>Brak cech M i jedna cecha B                         | Niskie ryzyko         |
| Brak cech M i jedna cecha B, z wyjątkiem B1                                       | Ryzyko pośrednie      |
| Brak cech B i M<br>Równa liczba cech B i M<br>> 0 cech M oraz więcej cech B niż M | Podwyższone ryzyko    |
| Więcej cech M niż cech B  | Bardzo wysokie ryzyko |

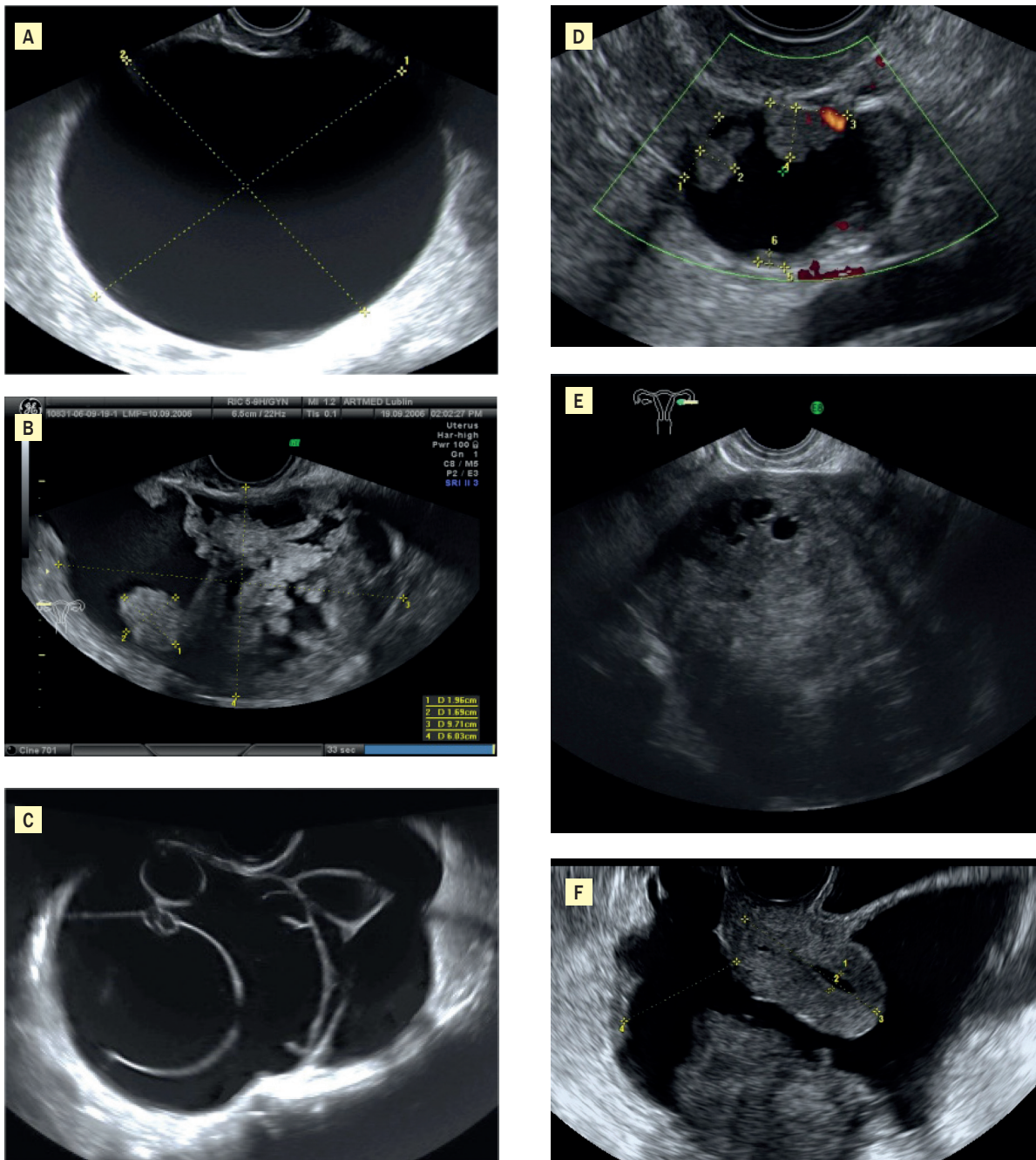
- cecha B1 (cysta jednokomorowa) jest najbardziej przydatna w przewidywaniu guza niezłośliwego;
- najmniej przydatna w tym celu jest cecha B3 (cień akustyczny za zmianą);
- cecha M2 (wodobrzusze) jest najbardziej przydatna w ocenie ryzyka istnienia guza złośliwego;

- najmniej przydatna w tym celu jest cecha M4 (nieregularny guz cystyczno-lity ≥ 100 mm).

Pacjentki z ryzykiem pośrednim mogą być obserwowane lub operowane zależnie od dostępności opinii ekspertów (USG i chirurgia onkologiczna). Część specjalistów może zdecydować o operacji takiej chorej z ryzykiem pośrednim albo o wysłaniu pacjentki na konsultację do ekspertów z zakresu ultrasonografii i onkologii ginekologicznej.

### Model ADNEX

Stosowane w praktyce klinicznej modele dychotomiczne, w tym RMI czy metoda „prostych reguł”, pozwalają na klasyfikację guza jedynie w 2 kategoriach: 1 – złośliwy albo 2 – niezłośliwy. Na podstawie posiadanej bazy danych grupa IOTA podjęła w 2014 roku próbę konstrukcji politomicznego modelu predykcyjnego, który umożliwiłby przedoperacyjne różnicowanie różnych typów nowotworów jajnika, w tym guzów niezłośliwych, guzów o granicznym stopniu złośliwości, nowotworów inwazyjnych w I stopniu zaawansowania klinicznego według *The International Federation of Gynecology and Obstetrics* (FIGO), inwazyjnych nowotworów w stopniach zaawansowania II-IV oraz



**Rycina 3.** Kryteria wykorzystywane w modelu ADNEX: A – maksymalny wymiar guza; B – obecność części litych w guzie; C – obecność więcej niż 10 komór w guzach wielokomorowych; D – liczba wyrosła brodawkowatych; E – widoczne za zmianą cienie akustyczne; F – obecność lub brak wodobrzusza

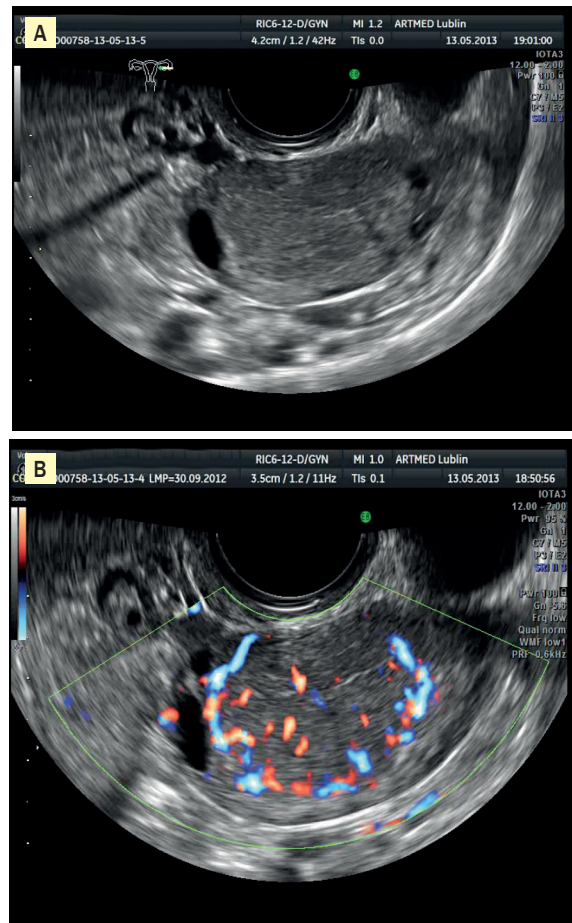
nowotworów przerzutowych do jajnika. Model ADNEX (*The Assessment of Different NEoplasias in the adneXa*) został oparty na danych klinicznych uzyskanych od 3506 kobiet operowanych w latach 1999–2007 [15].

W modelu prognostycznym ADNEX wykorzystywane są trzy zmienne kliniczne i sześć ultrasonograficznych. Rodzaje zmiennych klinicznych to: wiek chorej, stężenie antygenu CA-125 w surowicy krwi, typ centrum badawczego, w którym wykonywano badania i zabiegi

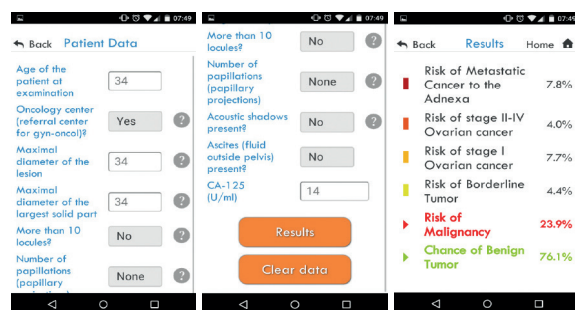
operacyjne, przy czym wyróżniono ośrodki ginekologii onkologicznej oraz inne, nieonkologiczne szpitale ginekologiczne. Rodzaje zmiennych ocenianych w badaniu ultrasonograficznym to: maksymalny wymiar guza, obecność części litych w guzie, obecność więcej niż 10 komór w guzach wielokomorowych, liczba wyrosła brodawkowatych, widoczne za zmianą cienie akustyczne oraz obecność lub brak wodobrzusza [16, 17]. Wszystkie te cechy przedstawiono na rycinie 3.

Model ten został następnie zweryfikowany w grupie 2403 nowych chorych z guzami jajnika, które były operowane w latach 2009–2012, po czym sprawdzono jego wartości prognostyczne w całej grupie 5909 wszystkich włączonych do badania kobiet. Wysokie wartości predykcyjne modelu udokumentowano, obliczając wartości pola powierzchni pod krzywą AUC; wartość ta dla modelu ADNEX dla klasycznego różnicowania między guzami złośliwymi i niezłośliwymi wynosiła 0,94 (zakres zmienności 0,93 do 0,95). Przy założeniu granicznej wartości prawdopodobieństwa guza złośliwego 10% czułość modelu ADNEX wynosiła 96,5%, a specyficzność 71,3%. W poszczególnych typach zmian przydatkowych wartości pola powierzchni pod krzywą AUC wynosiły odpowiednio 0,85 w różnicowaniu między guzami niezłośliwymi i guzami o granicznej złośliwości, AUC = 0,92 dla różnicowania guzów niezłośliwych i raka jajnika w stopniu I, AUC = 0,99 dla różnicowania między guzami niezłośliwymi, a rakiem w stopniu zaawansowania klinicznego II–IV oraz AUC = 0,95 dla różnicowania guzów niezłośliwych z nowotworami przerzutowymi do jajnika. U kobiet z zaawansowanym klinicznie rakiem jajnika surowicze stężenie antygenu CA125 i obecność dużych części litych w guzie były najsilniejszymi czynnikami predykcyjnymi. Weryfikacja modelu za pomocą krzywych kalibracyjnych również wykazała wysoką dokładność oceny ryzyka w poszczególnych grupach. Jednym z ograniczeń wyników badań jest fakt wykonywania ich przez doświadczonych w ultrasonografii ginekologicznej i onkologicznej badaczy. Jednakże wykorzystanie istniejących modeli dychotomicznych opartych na standaryzowanych kryteriach grupy IOTA i zweryfikowanych w nowych grupach chorych z guzami jajnika wskazuje, że standaryzowany sposób oceny jest równie skuteczny w rękach mniej doświadczonych w ultrasonografii lekarzy. Model „ADNEX” jest dostępny do zainstalowania i wykorzystania na urządzeniach mobilnych zarówno dla systemów Android, jak i iOS oraz w wersji „on-line” na stronie grupy IOTA pod adresem <http://www.iotagroup.org/adnexmodel>

Przydatność modelu ADNEX dobrze ilustruje przykład jednej z naszych pacjentek, która w wieku 34 lat z zaburzeniami długości cyklu zgłosiła się na badanie kontrolne USG i została skierowana do Poradni Patologii Jajnika w I Klinice Ginekologii Onkologicznej i Ginekologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie. Wyniki badań laboratoryjnych nie odbiegały od normy, oznaczono także stężenia markerów CA125 (14,41 IU/ml; norma < 35 IU/ml przed menopauzą) i HE4 = 50,9 pmol/L (norma < 70 pmol/l przed menopauzą). Wynik obliczenia indeksu RMI wskazywał na zmianę niezłośliwą (RMI =  $1 \times 3 \times 14,41 = 43,2$ ). Wynik poniżej 200 punktów sugerował, że mała zmiana jajnikowa jest prawdopodobnie niezłośliwa. Wynik oznaczenia indeksu ROMA również wskazywał na ryzyko raka jajnika poniżej 5%



Rycina 4. Przykład małego guza litego śr. ok. 30 mm u 34-letniej pacjentki. A – badanie przezpochwowe USG w skali szarości – mała zmiana lita śr. ok. 30 mm w jajniku lewym; B – badanie unaczynienia guza z kolorowym Dopplerem – widoczne chaotyczne i centralne unaczynienie zmiany litej w tym samym jajniku



Rycina 5. Wykorzystanie modelu ADNEX do prognozowania ryzyka guza złośliwego

w badanym guzku, co sugerowało dalszą obserwację zmiany. Jednakże zastosowanie modelu ADNEX wskazało na podwyższone > 10% ryzyko raka – głównie ze względu na obecność silnie i centralnie unaczynionej małej zmiany litej o średnicy około 30 mm (ryc. 4). Sposób oceny guza i kolejne strony modelowania ADNEX u tej pacjentki przedstawiono na rycinie 5.



Wynik oceny całkowitego prawdopodobieństwa istnienia guza złośliwego w badanej zmianie wynosił około 24% i z tego względu pacjentka została skierowana do ośrodka ginekologii onkologicznej. Specyficzne prawdopodobieństwo guza granicznego wynosiło w tym przypadku tylko 4,4%, a guza inwazyjnego w I stopniu zaawansowania klinicznego tylko około 7,7%. W tym wypadku zarówno metoda „prostych reguł” (obecna tylko jedna cecha M5 – silne unaczynienie guza; brak cech B), jak i ocena subiektywna eksperta zasugerowały wysokie prawdopodobieństwo nowotworu złośliwego, mimo niewielkich rozmiarów zmiany. Dodatkowe oznaczenie w surowicy krwi pacjentki markerów rzadkich guzów jajnika, w tym AFP, hCG, HE4, CA-19.9, CEA, wykazało, że wszystkie stężenia tych antygenów były w normie. Nie miało to jednak żadnego wpływu na wartości predykcyjne testu ADNEX. W ciągu 3 dni od badania USG wykonano laparoskopowe usunięcie jajnika z zachowaniem sterylności onkologicznej poprzez zastosowanie woreczka *endobag*. W badaniu śródoperacyjnym i w ostatecznym badaniu histopatologicznym potwierdzono obecność granicznego endometrioidalnego raka jajnika w stopniu klinicznym FIGO IA. Rok po operacji laparoskopowej pacjentka zaszła w ciążę i następnie w 40. tygodniu urodziła drogami natury zdrowego noworodka.

W najnowszym prospektywnym badaniu przydatności modelu ADNEX w 3 nowych centrach ginekologicznych Sayashneh i wsp. [18] ocenili grupę 610 kobiet operowanych z powodu guza jajnika. Częstość guzów złośliwych była w tej grupie relatywnie wysoka i wynosiła 30%. Przy wykorzystaniu stężenia CA125 w surowicy krwi wartość prognostyczna modelu ADNEX miała pole powierzchni pod krzywą AUC = 0,937 (95% CI: 0,915–0,954), a po usunięciu z modelu informacji na temat tego markera wartość AUC tylko nieznacznie spadła do AUC = 0,925 (95% CI: 0,902–0,943). W badaniu tym model predykcyjny wskazywał na dobre różnicowanie stopnia zaawansowania klinicznego różnych podtypów guzów złośliwych. Autorzy zasugerowali, że model ADNEX utrzymuje wysokie wartości predykcyjne w nowych ośrodkach i przy wykorzystaniu tej metody przez mniej doświadczonych w ultrasonografii ginekologicznej lekarzy.

Wyniki cytowanych powyżej najnowszych badań sugerują, że wysokie wartości predykcyjne modelu ADNEX mogą być osiągnięte w ośrodkach o różnym poziomie referencyjności, ale pod warunkiem, że osoby badające guzy jajnikowe znają i stosują kryteria oceny guzów przydatkowych opublikowane przez grupę IOTA w 2000 roku.

## Podsumowanie

Poprawna ocena rodzaju guza przydatkowego może istotnie wpływać na prawdopodobieństwo wyboru najlepszej dla danej chorej metody leczenia. Wykorzystanie

modelowania statystycznego w celu predykcji ryzyka musi być w każdym przypadku zindywidualizowane, gdyż postępowanie kliniczne z chorą z guzem jajnika zależy od szeregu różnych czynników demograficznych i klinicznych, a optymalny zabieg chirurgiczny może być różny dla różnych guzów. Dla lekarzy wykonujących w praktyce ambulatoryjnej lub szpitalnej badanie sonograficzne przydatków wielowarstwowy (politomiczny) model ADNEX ma wysoki potencjał prognostyczny i może znacznie ułatwić decyzję dotyczącą postępowania u kobiet z wykrytym guzem przydatkowym. Szereg wyników cytowanych powyżej i nowych badań wskazuje, że wykorzystywany szeroko w krajach anglosaskich dychotomiczny indeks ryzyka raka jajnika (RMI) ma znacznie niższe niż ADNEX wartości predykcyjne i znacznie mniej skutecznie różnicuje guzy złośliwe i niezłośliwe jajnika. Z tego względu wykorzystanie modelu ADNEX w przedoperacyjnym prognozowaniu typu guza i ewentualnego stopnia zaawansowania klinicznego guza złośliwego jajnika może być pomocne w wyborze optymalnej metody leczenia dla konkretnej chorej z guzem jajnika. Może to z kolei wpływać na obniżenie częstości powikłań związanych z leczeniem inwazyjnym, a u chorych na raka jajnika zwiększyć długość przeżycia kobiet.

W praktyce klinicznej szczególnie istotne jest poprawne przedoperacyjne zidentyfikowanie chorych z rakiem jajnika w I stopniu zaawansowania klinicznego. Model ADNEX grupy IOTA pozwala nie tylko na wstępne różnicowanie wczesnych postaci raka jajnika z guzami złośliwymi w wyższych stopniach zaawansowania klinicznego, ale również na przewidywanie, czy wykryty guz jest zmianą pierwotną czy przerzutową do jajnika. Ta ostatnia cecha modelu jest związana z wykorzystaniem oceny stężenia markera CA125 w surowicy krwi. Antygen ten okazał się przydatny w różnicowaniu chorych ze stopniem I zaawansowania raka oraz chorych z rakiem jajnika w stopniach II–IV według FIGO. Należy podkreślić jednak, że w prognozowaniu guzów niezłośliwych i ich różnicowaniu z wczesnymi rakami jajnika wartość oceny stężenia CA125 pozostaje niestety bardzo niska. Niedogodnością, która jest wspólna dla modelu ADNEX, modelu RMI i algorytmu ROMA, pozostaje konieczność uzyskania wyniku badania CA125 do obliczenia ryzyka. Jednakże model ADNEX umożliwia kalkulację ryzyka raka jajnika nawet bez posiadania wiedzy o stężeniu tego markera. Należy zaznaczyć, że w takim przypadku skuteczność prognozowania raków w stopniu II–IV zaawansowania klinicznego i guzów przerzutowych do jajnika jest znacznie niższa. Wydaje się, że szerokie wykorzystanie modelowania statystycznego opisanego powyżej po weryfikacji zewnętrznej w dużych grupach chorych z guzami jajnika mogłoby zostać włączone w niedalekiej przyszłości do lokalnych i międzynarodowych wskazań wyboru postępowania klinicznego u kobiet z guzami przydatkowymi.

## Abstract

Optimal management of ovarian masses depends on tumor type and may include observation of benign tumors or their removal with minimally invasive procedures such as laparoscopy or minilaparotomy. Borderline tumors also can be removed with less invasive surgical procedures, especially when preservation of patient's fertility is one of the major concerns. Fertility sparing surgery is possible when the detected malignant tumor is FIGO stage I, but situation is completely different when advanced FIGO stage or metastatic tumor to the ovary is suspected. Modern diagnostic approaches and probability of tumor malignancy are currently based on pelvic sonography and selected tumor markers assessment. The paper discusses "classical" and novel interpretation of the Simple Rules (SR) method published by the IOTA group in 2008. The newest IOTA (2014) prognostic model ADNEX is also presented with clinical examples and explanations how to use its components in the preoperative discrimination of benign tumors with various classes of malignant adnexal masses including borderline tumors, FIGO stage I cancers and advanced clinical stages of primary ovarian cancer or metastatic tumors to the ovary.

**Key words:** prognostic models, ultrasonography of ovarian cancer

Gin. Perinat. Prakt. 2016; 1, 4: 152–161

## Piśmiennictwo

- Menon U., Griffin M., Gentry-Maharaj A. Ovarian cancer screening – current status, future directions. *Gynecol. Oncol.* 2014; 132: 490–495.
- Didkowska J. Rak jajnika – zapobieganie, rozpoznawanie, leczenie. W: Zielona Księga. Wyd. Polskie Towarzystwo Onkologiczne i serwis internetowy „www.dane-i-analizy.pl” 2012: 15–19.
- Karst A.M., Drapkin R. Ovarian cancer pathogenesis: a model in evolution. *J. Oncol.* 2010: 932371.
- DePriest P.D., Gallion H.H., Pavlik E.J., Kryscio R.J., van Nagell J.R. Jr. Transvaginal sonography as a screening method for the detection of early ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.* 1997; 65: 408–414.
- Granberg S., Wikland M., Jansson I. Macroscopic characterization of ovarian tumors and the relation to the histological diagnosis: criteria to be used for ultrasound evaluation. *Gynecol. Oncol.* 1989; 35: 139–144.
- Timmerman D., Valentin L., Bourne T. i wsp. Terms, definitions and measurements to describe the sonographic features of adnexal tumors: A consensus opinion from the International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) group. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2000; 16: 500–505.
- Partheen K., Kristjansdottir B., Sundfeldt K. Evaluation of ovarian cancer biomarkers HE4 and CA-125 in women presenting with a suspicious cystic ovarian mass. *J. Gynecol. Oncol.* 2011; 22: 244–252.
- Jacobs I., Oram D., Fairbanks J. i wsp. A risk of malignancy index incorporating CA 125, ultrasound and menopausal status for the accurate preoperative diagnosis of ovarian cancer. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1990; 97: 922–929.
- Tingulstad S., Hagen B., Skjeldestad F.E. i wsp. Evaluation of a risk of malignancy index based on serum CA125, ultrasound findings and menopausal status in the pre-operative diagnosis of pelvic masses. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1996; 103: 826–831.
- van den Akker P.A., Aalders A.L., Snijders M.P. i wsp. Evaluation of the Risk of Malignancy Index in daily clinical management of adnexal masses. *Gynecol. Oncol.* 2010; 116: 384–388.
- Timmerman D., Testa A.C., Bourne T. i wsp. Simple ultrasound-based rules for the diagnosis of ovarian cancer. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2008; 31: 681–690.
- Van Gorp T., Veldman J., Van Calster B. i wsp. Subjective assessment by ultrasound is superior to the risk of malignancy index (RMI) or the risk of ovarian malignancy algorithm (ROMA) in discriminating benign from malignant adnexal masses. *Eur. J. Cancer* 2012; 48: 1649–1656.
- Testa A., Kaijser J., Wynants L. i wsp. Strategies to diagnose ovarian cancer: new evidence from phase 3 of the multicentre international IOTA study. *Br. J. Cancer* 2014; 111: 680–688.
- Timmerman D., Van Calster B., Testa A. i wsp. Predicting the risk of malignancy in adnexal masses based on the Simple Rules from the International Ovarian Tumor Analysis group. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2016; 214: 424–433.
- Calster B.V., Hoorde K., Valentin L. i wsp. Evaluating the risk of ovarian cancer before surgery using the ADNEX model to differentiate between benign, borderline, early, and advanced stage invasive, and secondary metastatic tumours: prospective multicentre diagnostic study. *International Ovarian Tumour Analysis (IOTA) group. BMJ* 2014; 349: g5920.
- Kaijser J. Towards an evidence-based approach for diagnosis and management of adnexal masses: findings of the International Ovarian Tumour Analysis (IOTA) studies. *Facts Views. Vis. Obgyn.* 2015; 7: 42–59.
- Van Calster B., Van Hoorde K., Froyman W. i wsp. Practical guidance for applying the ADNEX model from the IOTA group to discriminate between different subtypes of adnexal tumors. *Facts Views. Vis. Obgyn.* 2015; 7: 32–41.
- Sayasneh A., Ferrara L., De Cock B. i wsp. Evaluating the risk of ovarian cancer before surgery using the ADNEX model: a multicentre external validation study. *Br. J. Cancer* 2016; 115 (5): 542–548.