

# РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА РАКА ЯИЧНИКОВ: НАДЕЖДЫ И РЕАЛЬНОСТЬ

**К.И. Жорданиа<sup>1</sup>, Е.В. Калиничева<sup>2</sup>, А.А. Моисеев<sup>3</sup>,  
И.П. Мошуров<sup>4</sup>, Н.В. Коротких<sup>4</sup>**

<sup>1</sup> ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

<sup>2</sup> ГБУЗ МО ПРД, Московская область, г. Подольск

<sup>3</sup> ЛРЦ Минэкономразвития

<sup>4</sup> БУЗ ВО «Воронежский областной клинический онкологический диспансер»

**Цель исследования.** Обзор данных литературы, посвященной ранней диагностике рака яичников.

**Материалы и методы.** В обзор включены отечественные и зарубежные публикации преимущественно за последние 5 лет.

**Результаты.** Представлены алгоритмы, разработанные для ранней диагностики рака яичников, а также результаты крупных рандомизированных исследований, посвященных скринингу (американского PLCO и британского UKCTOCS).

**Заключение.** Алгоритмы ранней диагностики рака яичников являются все же несовершенными, и, вопреки ожиданиям медицинской общественности, эффективность скрининга остается спорной.

**Ключевые слова:** рак яичников, скрининг, ранняя диагностика.

## EARLY DIAGNOSIS OF OVARIAN CANCER: EXPECTATIONS AND REALITY

**K.I. Zhordania<sup>1</sup>, E.V. Kalinicheva<sup>2</sup>, A.A. Moiseev<sup>3</sup>  
I.P. Moshurov<sup>4</sup>, N.V. Korotkikh<sup>4</sup>**

<sup>1</sup> Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center»  
of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

<sup>2</sup> State Budgetary Healthcare Institution of Moscow Region Podolsk Maternity Hospital,  
Podolsk, Federal Budgetary Healthcare Institution

<sup>3</sup> Medical Rehabilitation Center of the Ministry of Economic Development of the Russian Federation

<sup>4</sup> BUZ VO BOKOD

**Objective of the study:** is to carry out an overview of literature data focused on early diagnosis of ovarian cancer.

**Materials and Methods.** The review incorporates Russian and foreign academic publications predominantly from the last 5 years.

**Results.** The work presents an algorithm developed for early diagnosis of ovarian cancer as well as the results of large randomized studies on screening (American PLCO and British UKCTOCS).

**Conclusion.** Algorithms of early diagnosis of ovarian cancer are yet imperfect and flawed, and contrary to the expectations of medical community, effectiveness of screening remains in dispute.

**Keywords:** ovarian cancer, screening, early diagnosis.

### Введение

Ежегодно в России около 14 тыс. женщин заболевают раком яичников и около 8 тыс. умирают от этого заболевания [1, 2]. В онкогинекологии рак яичников находится на 3-м месте по заболеваемости (после рака тела и шейки матки) и на 1-м месте по смертности. Рак яичников выявляется на I и II стадиях

немногим более, чем у трети больных (38,3% случаев по данным за 2015 г.) [2]. Примерно у 80% этих больных возможно излечение. В то же время результаты лечения остальных пациентов остаются удручающими: несмотря на все успехи современной онкологии, 5-летняя выживаемость находится на уровне 30–40%.

Запоздавая диагностика рака яичников связана с отсутствием патогномичных симптомов, недостаточной чувствительностью и специфичностью диагностических методов, а также биологическими особенностями рака яичников, прежде всего быстрым распространением по брюшине [3, 4].

Учитывая крайне неутешительные данные выживаемости больных раком яичников, были предприняты многочисленные попытки оптимизации ранней диагностики заболевания с использованием ультразвукового исследования (УЗИ) и опухолевых маркеров, прежде всего СА-125.

### Чувствительность, специфичность и характеристическая кривая

Чувствительность и специфичность любого диагностического метода связаны между собой посредством характеристической кривой, или ROC-кривой (Receiver Operating Characteristic). Наилучшей оценкой диагностической точности метода является площадь под ROC-кривой, пример построения таких кривых приведен на рис. 1 [5]. Чувствительность разных тестов по возможности сравнивают при одинаковом уровне специфичности (обычно 95%).

### Теория и практика построения диагностических алгоритмов

За годы широкого использования УЗИ и опухолевых маркеров предложено большое количество различных диагностических алгоритмов, направленных на выявление рака яичников — как для программ скрининга, так и для обследования отдельных женщин с подозрительными симптомами или объемными образованиями в малом тазу.

Одним из первых был алгоритм RMI (Risk of Malignancy Index), учитывавший данные УЗИ, уровень СА-125 и менопаузу [6]. К концу 90-х годов этот алгоритм применялся разными группами исследователей уже в двух вариантах — RMI I и II [7]. Его усовершенствованным вариантом стал алгоритм ROCA (Risk of Ovarian Cancer Algorithm) [8], который был опробован в британском испытании UKSTOCS (см. ниже) [9]. На сочетании СА-125 и ультразвукографических критериях основан также алгоритм ADNEX (Assessment of Different Neoplasias in the adneXa) [10]. Предложены алгоритмы, включающие

наряду с УЗИ и СА-125 ряд «нестандартных» маркеров, например алгоритм OVA1, учитывающий также аполипопротеин А1, транстиретин, трансферрин и  $\beta$ 2-микроглобулин [11].

В 2009 г. был предложен алгоритм ROMA (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm), включающий СА-125, HE-4, УЗИ и сведения о менопаузе [12]. Он был изучен несколькими группами авторов, например, в выборке из 349 женщин с объемными образованиями в малом тазу площадь под ROC-кривой для алгоритма ROMA у женщин в постменопаузе достигала 0,933, однако в пременопаузе он не превосходил СА-125 в отдельности [13]. В другом исследовании, включившем 389 женщин, диагностическая точность этого алгоритма практически соответствовала одному СА-125: площади под ROC-кривыми для ROMA, HE-4 и СА-125 составили соответственно 0,898, 0,857 и 0,877, различия статистически не достоверны [14].

В целом данные литературы, посвященной диагностическим алгоритмам при раке яичников, многообразны и достаточно противоречивы. В руках своих изобретателей и их сторонников алгоритмы работают превосходно, по диагностической точности превосходя СА-125, однако попытки их более широкого использования зачастую приносят не столь однозначные результаты [7].

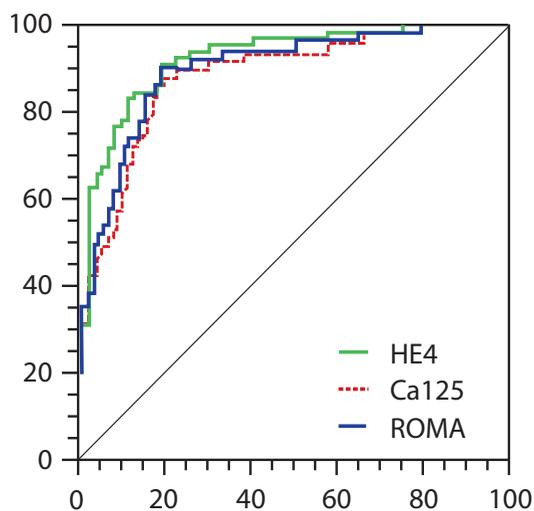


Рис. 1. ROC-кривые для СА-125, HE-4 и алгоритма ROMA (оба маркера + УЗИ). Вертикальная ось — чувствительность, горизонтальная — %. Площадь под кривой: HE-4 = 0,895, СА-125 = 0,879, ROMA = 0,918 [Terlikowska, 2016]

### Предпосылки для ранней диагностики рака яичников

Совершенствование ультразвуковой диагностики и появление маркера СА-125 породило ожидания, что значительная часть случаев рака яичников может быть выявлена на ранних стадиях путем массовых обследований здоровых женщин — скрининга.

Считается, что скрининговый тест для ранней диагностики рака яичников должен иметь очень высокую специфичность (> 99,6%) при достаточной высокой чувствительности (> 75%). С учетом распространенности рака яичников это позволит при позитивном результате достичь предсказательной ценности положительного результата (т.е. вероятности рака) > 10%, при этом на 1 случай рака яичников (потенциально излеченного на ранней стадии) придется 10 операций. Трансвагинальное УЗИ и СА-125 по отдельности не обладают такими характеристиками, но их последовательное применение (УЗИ только при повышенном СА-125) теоретически позволяет достичь желаемой диагностической точности [7]. Исследования с историческим контролем обнаружили высокую специфичность сочетания УЗИ и СА-125, увеличение доли ранних стадий и указали на вероятное улучшение выживаемости [15].

Для подтверждения этих данных были проведены три крупных рандомизированных испытания: американское PLCO (Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Randomized Controlled Trial) [16, 17], британское UKCTOCS (United Kingdom Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening) [18, 9] и японское SCSOCS (Shizuoka Cohort Study on Ovarian Cancer Screening) [19]. Японские данные о выживаемости до сих пор не опубликованы, поэтому остановимся на первых двух испытаниях.

### Американское испытание (PLCO)

В испытании PLCO (в части, посвященной раку яичников) 78 216 женщин в возрасте 55–74 лет были разделены на 2 группы: группу скрининга, включавшего ежегодное трансвагинальное УЗИ (в течение 4 лет) и определение СА-125 (в течение 6 лет), и группу контроля. Включение в исследование продолжалось с 1993 по 2001 год в 10 клиниках США. К моменту окончательного анализа в 2016 г. все женщины были прослежены не менее 15 лет [17].

В группе скрининга было зарегистрировано 243 случая рака яичников, включая рак маточной трубы и первичный рак брюшины (из них только 73 — в процессе скрининга, 28 — в течение года после отрицательного результата, 114 — более чем через год после завершающего обследования), по сравнению с 218 случаями в группе контроля. Пятилетняя выживаемость составила 47,4% в группе скрининга против 36% в группе контроля, однако к 10 годам результаты практически сравнялись (31,3 против 27,1%). В целом различия не были статистически значимы ( $p = 0,16$ ) [17]. В процессе скрининга было получено 3285 ложноположительных результатов, по поводу которых выполнено 1080 хирургических вмешательств с 163 осложнениями [16]. В группе скрининга от рака яичников умерли 187 женщин, в группе контроля — 176. Относительный риск составил 1,06 и не отличался в периоды 0–7 лет (1,04), 7–14 лет (1,06) и более 14 лет (1,09). Относительный риск для общей смертности составил 1,01. Таким образом, результат испытания оказался отрицательным [17].

### Британское испытание (UKCTOCS)

Более крупное британское испытание UKCTOCS включило 202 638 женщин в возрасте 50–74 лет, которых разделили на 3 группы (ежегодное трансвагинальное УЗИ и определение СА-125, только ежегодное УЗИ и группа контроля) в соотношении 1:1:2. Трактовка значений СА-125 выполнялась по специальному алгоритму ROCA (Risk of Ovarian Cancer Algorithm, см. выше), в соответствии с которым определялась дальнейшая тактика (инвазивная диагностика или более ранний контроль) [8]. Набор проходил в 2001–2005 гг. в 13 клиниках Великобритании, медиана времени наблюдения к моменту анализа в 2016 г. достигла 11,1 лет. Число случаев рака яичников составило 338 в группе УЗИ и СА-125 против 314 в группе только УЗИ и 630 в группе контроля. Доля I и II стадий в группах скрининга достигла 40% по сравнению с 26% в контрольной. Число женщин, умерших от рака яичников, составило соответственно 148 (0,29% от числа включенных в группу), 154 (0,3%) и 347 (0,34%). Снижение риска смерти от рака яичников в течение 14 лет составило 15% для группы УЗИ и СА-125 ( $p = 0,1$ ) и 11% для одного УЗИ

( $p = 0,21$ ) и, соответственно, не было статистически значимым [9].

Дополнительный анализ данных UKSTOCS показал, что для группы УЗИ и СА-125 снижение смертности в первые 7 лет составило 8%, но достигло 23% в следующие 7 лет, причем последний результат достиг уровня статистической значимости ( $p < 0,05$ ). Кроме того, был проведен запланированный анализ с исключением исходных случаев рака яичников, и он также показал достоверное снижение смертности на 20% ( $p = 0,021$ ) в группе скрининга с помощью трансвагинального УЗИ и определения СА-125. В итоге авторы, констатируя отрицательный результат основного анализа, обращают внимание на приведенные выше дополнительные показатели и говорят о необходимости дальнейшего наблюдения [9]. Заключительный анализ результатов UKSTOCS ожидается в 2019 г.

Опубликованные результаты породили оживленную дискуссию с мнениями в диапазоне от наполненных оптимизмом откликов прессы до весьма сдержанного отношения экспертных сообществ, ни одно из которых не нашло данные UKSTOCS достаточным основанием, чтобы включить скрининг в свои рекомендации [4, 20]. Негативную оценку получила также финансовая заинтересованность авторов, являющихся держателями патента на испытываемый алгоритм [21].

### Заключение

Оба испытания, в особенности PLCO, подвергались критике с точки зрения методологии, в частности, выбранных диагностических алгоритмов. В этой связи интересно, что анализ промежуточных данных испытания PLCO с использованием алгоритма ROCA (в предположении, что все дополнительные случаи рака яичников в группе скри-

нинга были бы выявлены на I или II стадии) все равно не показал снижения смертности [17].

Оценки возможной экономической эффективности скрининга также сильно разнятся: даже для «пограничного» по результатам испытания UKSTOCS стоимость добавленного года жизни колебалась от 9 тыс. до 37 тыс. фунтов стерлингов, однако в некоторых сценариях скрининг был неэффективным и убыточным [9, 22].

Хотя данные UKSTOCS в целом были расценены как отрицательные и не привели к изменению клинических рекомендаций, они все же не столь однозначны, как данные PLCO, и позволяют сторонникам скрининга не отказываться от продолжения исследований [23]. Следует заметить, что даже при наиболее оптимистичной трактовке данных UKSTOCS для предотвращения одной смерти от рака яичников нужно обследовать 641 женщину, у которых будет выявлено 5 случаев рака яичников, и лишь один из них будет излечен (разительный контраст с успешными примерами ранней диагностики — например, рака шейки матки).

Таким образом, эффективность скрининга рака яичников в настоящее время остается недоказанной. И это вполне объяснимо как с теоретической, так и с клинической точек зрения. Существенная генетическая и фенотипическая гетерогенность и разнообразие этих новообразований даже в границах одной морфологической формы, длительное скрытое течение процесса и целый ряд других признаков вселяет определенный пессимизм в возможности ранней диагностики этих опухолей в настоящее время. Онкологическое сообщество пока не находит в себе ни сил, ни возможностей начать новые рандомизированные испытания, чтобы проверить на практике более современные и сложные диагностические алгоритмы.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Аксель Е.М. Заболеваемость и смертность от злокачественных новообразований органов женской репродуктивной системы в России // Онкогинекология. — 2015. — (1): 6–15.
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. (ред.). Злокачественные новообразования в России в 2015 году. — М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2017.
3. Жордания К.И., Паяниди Ю.Г., Калинин Е.В. Новая парадигма в этиологии серозного рака яичников // Российский биотерапевтический журнал. — 2014; 13: 95–102.
4. Morgan R.J., Armstrong D.K., Alvarez R.D. et al. Ovarian Cancer, Version 1.2016, NCCN clinical practice guidelines in oncology // J Natl Compr Canc Netw. — 2016; 14: 1134–63.
5. Terlikowska K.M., Dobrzycka B., Witkowska A.M. et al. Preoperative HE4, CA125 and ROMA in the differential diagnosis of benign and malignant adnexal masses // J Ovarian Res. — 2016; 9:43.
6. Jacobs L.J., Oram D., Fairbanks J., Turner J., Frost C, Grudzinskas J.G. 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: 922–29.

7. Sölétormos G., Duffy M.J., Othman Abu Hassan S. et al. Clinical use of cancer biomarkers in epithelial ovarian cancer: updated guidelines from the European group on tumor markers // *Int J Gynecol Cancer*. — 2016; 26: 43–51.
8. Skates S.J., Xu F.J., Yu Y.H. et al. Toward an optimal algorithm for ovarian cancer screening with longitudinal tumor markers // *Cancer*. — 1995, 76:2004–10.
9. Jacobs I.J., Menon U., Ryan A. et al. Ovarian cancer screening and mortality in the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS): a randomized controlled trial // *Lancet*. — 2016; 387: 945–56.
10. Van Calster B., Van Hoorde K., Valentin L. et al. 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 // *BMJ*. — 2014; 349:5920.
11. Bast R.C. Jr, Skates S., Lokshin A., Moore R.G. Differential diagnosis of a pelvic mass: improved algorithms and novel biomarkers. *Int J Gynecol Cancer* 2012; 22: S5–8.
12. Moore R.G., McMeekin D.S., Brown A.K. et al. A novel multiple marker bioassay utilizing HE4 and CA125 for the prediction of ovarian cancer in patients with a pelvic mass // *Gynecol Oncol*. — 2009; 112:40–46.
13. Sandri M.T., Bottari F., Franchi D. et al. Comparison of HE4, CA125 and ROMA algorithm in women with a pelvic mass: correlation with pathological outcome // *Gynecol Oncol*. — 2013; 128: 233–38.
14. Van Gorp T., Cadron I., Despierre E et al. HE4 and CA125 as a diagnostic test in ovarian cancer: prospective validation of the Risk of Ovarian Malignancy Algorithm // *Br J Cancer*. — 2011; 104: 863–70.
15. Van Nagell J.R. Jr, Miller R.W., Desimone C.P. et al. Long-term survival of women with epithelial ovarian cancer detected by ultrasonographic screening // *Obstet Gynecol*. — 2011; 118:1212–21.
16. Buys S., Partridge E., Black A. et al. Effect of screening on ovarian cancer mortality. The prostate, lung, colorectal and ovarian cancer screening randomized controlled trial // *JAMA*. — 2011; 305: 2298–303.
17. Pinsky P.F., Yu K., Kramer B.S. et al. Extended mortality results for ovarian cancer screening in the PLCO trial with median 15years follow-up // *Gynecol Oncol*. — 2016; 143:270–75.
18. Menon U., Gentry-Maharaj A., Hallett R. et al. Sensitivity and specificity of multimodal and ultrasound screening for ovarian cancer, and stage distribution of detected cancers: results of the prevalence screen of the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS) // *Lancet Oncol*. — 2009; 10:327–40.
19. Kobayashi H., Yamada Y., Sado T. et al. Prevalence of ovarian cancer among women with a CA125 level of 35 U/ml or less // *Gynecol Obstet Invest*. — 2008; 65: 133–8.
20. Narod S.A., Sopik V., Giannakeas V. Should we screen for ovarian cancer? A commentary on the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS) randomized trial // *Gynecol Oncol*. — 2016; 141: 191–4.
21. Siwek J. Screening for Ovarian Cancer — More Hype Than Hope? *Am Fam Physician*. — 2016; 93: 906.
22. Kearns B., Chilcott J., Whyte S., Preston L., Sadler S. Cost-effectiveness of screening for ovarian cancer amongst postmenopausal women: a model-based economic evaluation // *BMC Med*. — 2016; 14: 200.
23. Pavlik E.J. Ovarian cancer screening effectiveness: A realization from the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening // *Womens Health*. — 2016; 12: 475–479.

### АВТОРЫ

Калиничева Екатерина Валерьевна, акушер-гинеколог, онколог ГБУЗ МО ПРД, Московская область, г. Подольск, Кирова, 38, e-mail: prd01@yandex.ru

Kalinicheva Ekaterina Valerievna, oncologist, State budgetary healthcare institution of Moscow region «Podolsky roditelny dom», Podolsk, Kirova st. 38, e-mail: prd01@yandex.ru

Жордания Кирилл Иосифович, доктор медицинских наук, профессор, в.н.с. гинекологического отделения, ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, 115478, Каширское шоссе 24, e-mail: kiazoz2@yandex.ru

Zhordania Kirill Iosifovich, Prof., Ph.D., gynecological department, Blokhin Cancer Research Center, Moscow, 115478 Kashirskoye shosse, 24, e-mail: kiazoz2@yandex.ru

Моисеев Алексей Андреевич, врач-онколог, кандидат медицинских наук, онкологический центр Sofia, Москва

Moisseev Alexey, MD, PhD, oncologist, cancer center Sofia, Moscow

Мошуров Иван Петрович, главный врач БУЗ ВО «Воронежский областной клинический онкологический диспансер, заведующий кафедрой онкологии ИДПО ВГМУ им Н.Н. Бурденко, e-mail: moshurov@vokod.vrn.ru

Moshurov Ivan Petrovich, head of Department of Oncology IDPO VSMU them. N.N. Burdenko, head doctor of BUZ VO BOKOD, e-mail: moshurov@vokod.vrn.ru

Коротких Наталия Викторовна, заведующий радиологическим отделением БУЗ ВО ВО «Воронежский областной клинический онкологический диспансер, ассистент кафедры онкологии ИДПО ВГМУ им Н.Н. Бурденко, e-mail: kornat78@mail.ru

Korotkikh Natalia Viktorovna, PhD, assistant Professor of Oncology IDPO, head of the radiology Department No. 5 BUZ IN BOKOD, e-mail: kornat78@mail.ru