

ФГУ «Российский научный
центр рентгенорадиологии
Росздрава»

РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА РАКА ЭНДОМЕТРИЯ И ЯИЧНИКОВ

Л.А.Ашрафян, И.Б.Антонова, С.В.Ивашина,
А.В.Люстик, А.В.Ульянова, С.Л.Вашакмадзе

В работе поднимаются вопросы скрининга и ранней диагностики рака эндометрия и яичников. Для улучшения ранней диагностики наряду с широким использованием сонографии необходимы и определенные усилия в организационной перестройке первичного звена акушерско-гинекологической службы.

Успехи практической онкологии, в настоящее время, определяются исключительно удельным весом ранних стадий злокачественных новообразований у первично зарегистрированных больных. Только рост этого показателя может существенно улучшить результаты современной терапии и снизить показатели онкологической смертности. Как правило, в онкологии диагностика ранних стадий злокачественного процесса ориентирована на тот этап злокачественного процесса, когда еще отсутствуют какие-либо симптомы заболевания. Следовательно, это требует специальных методов поиска больных (скрининг, обследование групп риска, профосмотры, и пр.) и использования очень чувствительных диагностических тестов. Причем, там, где вопрос касается профилактического (или скринингового) обследования, т.е. обследования “здорового населения”, методы, используемые для этих целей должны быть максимально безопасны, просты и обладать высокой диагностической чувствительностью. Каким же образом решена проблема ранней диагностики на модели рака эндометрия и яичников?

Ранняя диагностика рака эндометрия

В ранней диагностике злокачественных новообразований имеются две проблемы: своевременное “появление” больного и технология его обследования. Анализ ситуации показывает, что на модели рака эндометрия более 90% больных обращаются к врачу со специфическими жалобами уже на ранних этапах заболевания. Неудовлетворительные же показатели ранней диагностики в значительной мере являются отражением низкой эффективности работы лечебно-профилактических учреждений на этапе первичной диагностики. Иными словами, все упирается в современную технологию диагностики, которая призвана обеспечить наиболее короткий путь больной от симптома или синдрома к диагнозу.

Ранняя диагностика в онкологии в основном может рассматриваться в двух направлениях: скрининг и синдромная диагностика. Как то, так и другое направление на модели рака эндометрия с научно-медицинских позиций обосновано, отработано, а мы все являемся свидетелями более чем 20-летней истории, наполненной огромным числом работ по ультразвуковому скринингу рака эндометрия и по эндоскопической диагностике причин атипических маточных кровотечений (синдромная диагностика).

В проблеме рака эндометрия методологической базой скрининга является сонография. Однако ультразвуковые критерии скрининга при патологических процессах эндометрия имеют ряд ограничений и опираются на следующие принципы [1, 3]:

- 1) в репродуктивном и перименопаузальном периодах исследование должно выполняться в ранней 1-й фазе менструального цикла;
- 2) при этом срединные маточные структуры (М-эхо) “нормального” эндометрия не должны превышать 6 мм;
- 3) в постменопаузе основной ультразвуковой признак атрофии соответствует толщине срединных маточных структур, не превышающих 4 мм.

В мультицентровом исследовании, осуществленном в 18 клиниках Италии и охватившем 930 пациенток с кровянистыми выделениями из половых путей в постменопаузальном периоде, рак эндометрия диагностирован у 107 женщин. Его частота при толщине эндометрия до 4 мм составила – 0,6%; 5-8 мм – 5,4%; 9-11 мм – 12,5%; более 11 мм – 33,5% [13,14].

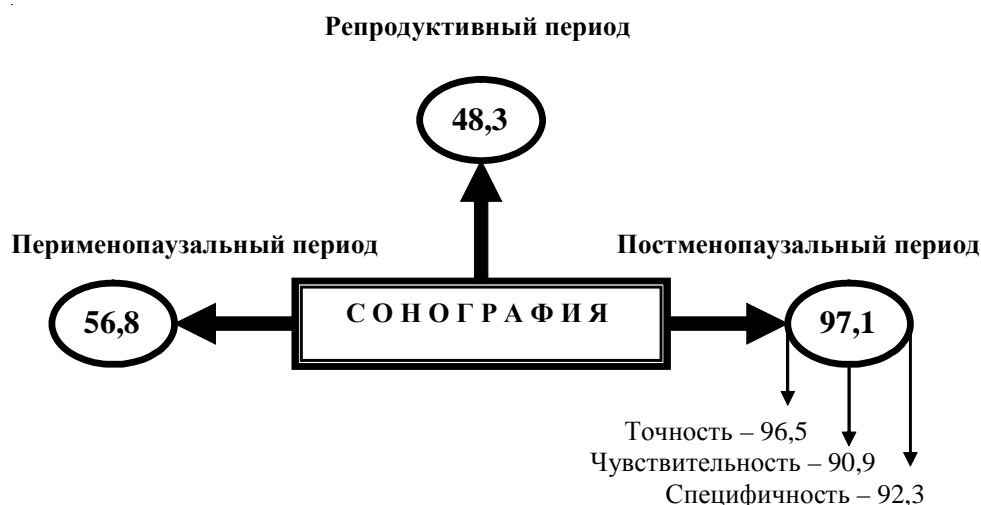


Рис.1. Информативность сонографии при популяционном обследовании женщин различных возрастных групп.

Обобщенные данные литературы свидетельствуют о том, что большинство исследователей в качестве порогового диагностического критерия гиперпластических процессов эндометрия в постменопаузальном периоде выбирают толщину М-эхо 4 или 5 мм [1, 3, 5-9, 14, 15].

В наших исследованиях, анализируя информативность сонографии в рамках популяционного обследования женщин различных возрастных групп, можно сделать следующие обобщения (рис.1).

В репродуктивном и перименопаузальном периодах использование сонографии в рамках популяционного обследования неэффективно, учитывая её низкую информативность. В группе пациенток постменопаузального периода показатели сонографии оказались наивысшими – 97,1%. Таким образом, критерий “нормы” для постменопаузы оказался достаточно чувствительным и специфичным признаком для скрининга, нежели аналогичный признак для репродуктивного и перименопаузального периодов. Очевидно, что диапазон вариантов нормы и патологических процессов (от простой гиперплазии до раннего рака эндометрия) для активно функцио-

нирующего эндометрия по толщине М-эхо, взаимно перекрывают друг друга, что делает критерий “нормы” в этих возрастных группах мало специфичным и недостаточно чувствительным.

Таким образом, учитывая наибольшие показатели чувствительности (90,9%) и специфичности (92,3%) сонографии в группе пациенток постменопаузального периода, а также принимая в расчет удельный вес (89,2%) пациенток этой возрастной группы в по возрастной структуре больных раком эндометрия, целесообразно - **скрининг этой локализации рака ограничить постменопаузальным периодом.**

Как же должен формироваться алгоритм последующего обследования пациенток с учетом данных сонографии?

Наш опыт показывает, что наиболее целесообразно дифференцировать 3 категории решений с учетом данных толщины М-эхо (рис.2).

При первом варианте (М-эхо до 4 мм) можно ограничиться динамическим (не более 1 раза в 2-3 года) ультразвуковым наблюдением (рис.3). При втором вариан-



Рис.2. Диагностический алгоритм, формирующийся после сонографии с учетом данных величины срединных маточных структур.



Рис. 3. М-эхо линейного типа

те (М-эхо до 12 мм) необходима гистероскопия, визуальная оценка характера изменений в полости матки с последующей прицельной аспирационной биопсией эндометрия. При третьем варианте (М-эхо более 12 мм) резко возрастает вероятность злокачественного процесса в полости матки, что делает целесообразным ограничиться аспирационной биопсией эндометрия (рис.4).

Следует сказать, что в таком важном вопросе, как четкое дифференцирование характера патологического процесса в полости матки следует ориентироваться только на прицельную биопсию эндометрия с гистологическим заключением.

Ранняя диагностика рака яичников

Рак яичников – одна из самых трудных с точки зрения ранней диагностики локализация злокачественного процесса. К сожалению, до настоящего времени многочисленные попытки решения проблемы по скринингу и ранней диагностике эпителиального рака яичников не увенчались успехом. Как и много десятилетий тому назад, большая часть пациенток (80%) при раке яичников попадает на лечение имея III-IV стадии заболевания. Вероятно, при раке яичников формируются особые условия, обеспечивающие раннее метастазирование. Немаловажно и то, что до настоящего времени отсутствуют достоверные знания о вариантах предрака, частоте его перехода в рак и факторах, обеспечивающих этот переход. Иными словами, нам неизвестны основные этиологические факторы и патогенетические механизмы, что, в целом, и становится основной причиной наших неудач в ранней диагностике эпителиального рака яичников.

Скрининг рака яичников

Последнее десятилетие в онкологии связано с интенсивным развитием генетики и молекулярной биологии, благодаря внедрению новых технологий. Вслед за обнаружением одного из генов, ответственного за возникновение наследственного рака молочной железы получены данные о генетически детерминированном раке яичников в 7-19% наблюдений [4, 10, 12, 13] Это породило серьезные надежды в профессиональной среде и широ-

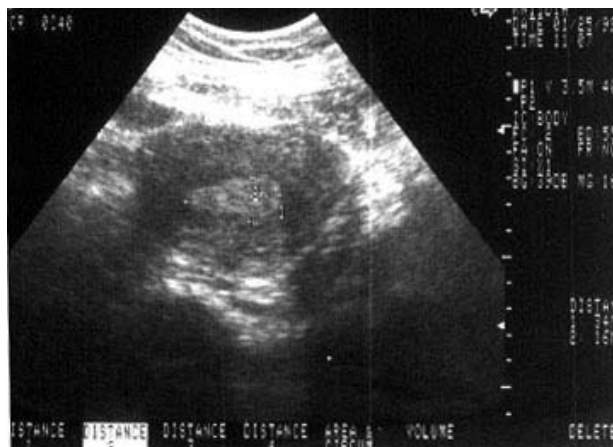


Рис.4. М-эхо 14 мм

кой публике на влияние этих открытий в отношении ранней диагностики и лечения злокачественных новообразований этих локализаций рака.

Они были основаны на том, что генетическое тестирование станет повсеместно рутинной процедурой, и обнаружение с помощью этих тестов лиц, имеющих мутацию данных генов, обусловит возможность ранней диагностики или проведения профилактики, что приведет к снижению смертности от злокачественных опухолей. Однако доля генетически детерминированного рака в общей популяции рака молочной железы и яичников оказалась невысокой - 7-14% [11, 16].

Невзирая на эти данные, в ряде стран апробируется скрининговая программа поиска генетически детерминированного рака яичников.

Работы в этом направлении ведутся и в России. В недавно завершеном исследовании в Краснодарском крае были получены совершенно интересные результаты [17]. Работа была посвящена изучению вклада мутаций в генах BRCA1, BRCA2, CHEK2 и NBS1 в формирование предрасположенности к злокачественным опухолям яичников. Опираясь на результаты исследования, автор демонстрирует, что практически каждый пятый случай спорадического рака яичников на территории Краснодарского края обусловлен наличием мутаций в гене BRCA1.

Интенсивное развитие протеомных технологий открыло новые перспективы для поиска биомаркеров заболеваний. Одной из новых и наиболее высокопроизводительных и перспективных платформ для поиска биомаркеров является масс-спектрометрическая технология белковых чипов SELDI-TOF (Surface-enhanced laser desorption/ionization time-of-flight, усиленная поверхность времяпролетная лазерная десорбция/ионизация). Применение масс-спектрометрии SELDI-TOF в этих целях началось около пяти лет назад и сразу показало многообещающие результаты. В ряде работ была продемонстрирована точность диагностики, близкая к 100%. В Российском научном центре рентгенодиологии совместно с институтом биоорганической химии им. М.М.Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН предпринято исследование в отношении характеристики масс-спектрометри-

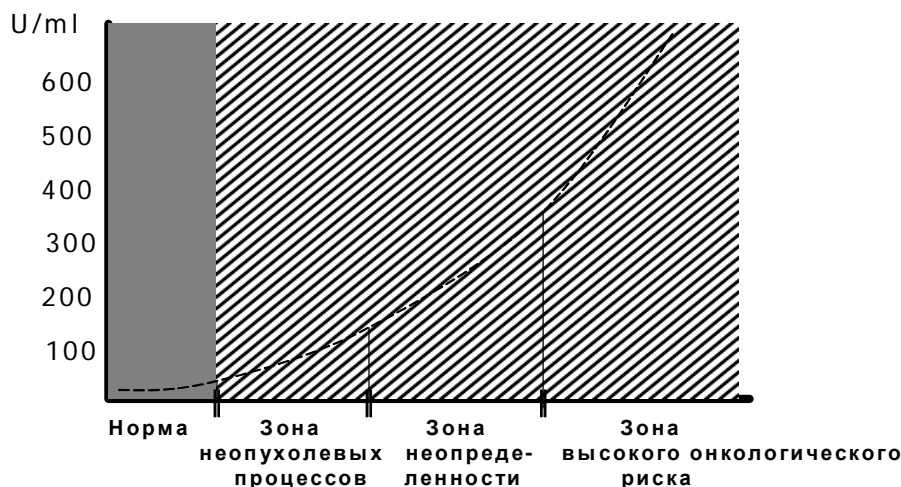


Рис.5. Значение концентраций СА-125 при различных процессах в яичниках (Collins W.P., Bourne T.H., Campbell S., 1998)

ческих пиков при раке яичников, в группе контроля и при ряде других опухолей и воспалительных процессов. При раке яичников проявилась отличный от других патологических процессов и группы контроля масс-спектрометрическая характеристика. Накопление материала в этом исследовании позволит более определенно и четко сформулировать вероятную перспективу указанной методики для массовых скрининговых исследований. Однако неудовлетворительная воспроизводимость результатов между разными лабораториями и во многих случаях неизвестная природа дискриминаторных масс-спектрометрических пиков сдерживает возможность внедрения результатов в практическую медицину.

Анализ идентифицированных с использованием технологии SELDI-TOF биомаркеров рака яичника показывает, что все они являются белками, присутствующими в сыворотке в достаточно высоких (микромольных) концентрациях, а изменение их уровня обусловлено системным ответом организма на сопутствующее опухоли воспаление.

Таким образом, исследования по скринингу рака яичников продолжают. Важность этих исследований обусловлена не только надеждами на появление нового эффективного инструмента скрининга, но и появлением новых фактов, открывающих завесу этого тяжелого онкологического заболевания.

Ранняя диагностика рака яичников

Взгляд на возможную и относительно эффективную раннюю диагностику рака яичников в течение последних десяти лет рассматривается в двух аспектах. Первый из них связан с частым (3-4 раза в год) исследованием онкопротеина СА-125 в группе риска (синдром увеличенных придатков). Второй аспект ассоциирован с ультразвуковым методом, где основные критерии раннего рака формируются в рамках показателей кровотока и сосудистой архитектоники.

Наши исследования, которые ведутся с 1995 года по настоящее время и опираются на результаты обследования 3288 пациенток, показали, что динамический мони-

торинг СА-125 обладает низкой чувствительностью (52,8%) и специфичностью (64,2%) по отношению диагностики I-II стадии заболевания. И это понятно, с учетом общеизвестной "зоны неопределенности", характеризующей некоторый диапазон концентраций СА-125 (рис.5)

Там, где концентрация СА-125 превышала порог 300 МЕ/мл, как правило, диагностировался рак яичников III стадии заболевания.

Во второй группе наряду с исследованием СА-125 выполнялось ультразвуковое исследование с цветным доплеровским картированием (614 наблюдений). Особый интерес для нас представляла группа пациенток с концентрацией СА-125 в диапазоне 60-300 МЕ/мл. Практически во всех ситуациях ультразвуковые характеристики позволили четко обозначить опухолевый процесс, несмотря на минимальную зону (объем) поражения. Критерии, вокруг которых строилось диагностическое заключение, формировались по следующим позициям:

- 1) В пристеночном компоненте (кистозно-солидное образование) или в какой-либо зоне яичника (солидное образование) имели разнокалиберную характеристику, прерывистый ход (3Д-ангиография);
- 2) Показатели IR в диапазоне 0,3-0,6;
- 3) Скорость кровотока в диапазоне 4-10 см/с;

С учетом этих данных чувствительность сонографии при диагностике I-II стадии рака яичников составила 86%, специфичность – 82%.

На этом фоне следует указать на три клинических наблюдения, при которых отсутствовали абсолютно маркерные и ультразвуковые признаки рака яичников, однако в сроки 8 дней, 17 дней, 62 дня появилась клиника асцита и был диагностирован злокачественный процесс (серозная цистоаденокарцинома).

Исходя из проведенных исследований, а также учитывая варианты клинических проявлений эпителиального рака яичников, мы считаем возможным обосновать следующие положения:

- необходимо признать, что в группе эпителиального рака яичников уже сегодня можно дифференцировать,

по меньшей мере, два варианта злокачественного процесса, отличающиеся друг от друга по механизму возникновения и клиническому течению;

- для некоторых вариантов рака яичников, скорее всего, характерен относительно короткий временной интервал между "полным благополучием" и отсутствием существующих сегодня диагностических признаков рака и выраженным (асцитным) вариантом заболевания;

- современные методы диагностики не могут соответствовать понятию скрининга рака яичников.

Пути улучшения ранней диагностики рака эндометрия и яичников

Представленная методология ранней диагностика рака эндометрия и яичников по сути исполнения –

амбулаторная диагностика. Естественно, наибольшего развития и широкого массового применения следует ожидать на уровне первичного звена акушерско-гинекологической службы – в женских консультациях. К сожалению, принципы работы этого переднего рубежа профилактики и ранней диагностики женских заболеваний, сформированные многие десятилетия тому назад, не в состоянии в той модели, которая сегодня функционирует, решать ширококомасштабные задачи по скринингу и ранней диагностике. Иными словами, составной частью обозначенной в этой работе проблемы является необходимость коренной перестройки работы первичного звена акушерско-гинекологической службы и подчинение принципов её работы задачам сегодняшнего дня.

Литература

1. Аирафян Л.А., Харченко Н.В., Огрызкова В.Л. и др. Современные возможности сонографии в первичной и уточняющей диагностике рака эндометрия // Вопросы онкологии. – т. 45, №1. – 1999. – С.87-92.
2. Порханова Н.В. Роль генетического скрининга в лечении, диагностике и профилактике рака яичников. – 2009.
3. Харченко Н.В. Возможности сонографии в первичной и уточняющей диагностике рака эндометрия. Дисс. канд. медицинских наук, Москва. – 1995.
4. Bronner C.E., Baker S.M., Morrison P.T. et al. Mutation in the human mismatch repair gene homologue hMLH1 is associated non-polyposis colon cancer // Nature. – 1994. – Vol.368. – P.358-361.
5. Dordoni D., Grolli C., Polo C., Tassi P.G. This possible role of transvaginal sonography (TVS) in case of postmenopausal uterine bleeding // Ultrasound Obstet Gynaecol. – 1992. – Vol. 2, Supp.1. – P. 93.
6. Exacoustos C., Chiaretti M., Cangi B. et al. Screening for endometrial cancer: transvaginal color doppler sonographic findings in postmenopausal women // Ultrasound Obstet. Gynaecol. – 1994. – Vol. 4, Supp. 1. – P.132.
7. Gruboeck K., Jurkovic D., Lawton F. et al. Endometrial thickness and volume in patients with postmenopausal bleeding // Ultrasound Obstet. Gynaecol. – 1994. – Vol.4, Supp.1. – P.157.
8. Kupesic S., Kurjak A., Babic M.M. Normal pelvic blood flow. // In: Ed. By Kurjak A.
9. Fleisber A.C. Doppler // Ultrasound in Gynaecology. – 1998. – The Parthenon Publishing Group. – New York, London. – P.19-25.
10. Miki Y., Swevson J., Shattuck-Eidens D. et al. A strong candidate for breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. – Science. – 1994. – Vol.266. – P.66-71.
11. Bronner C.E., Baker S.M., Morrison P.T. et al. Mutation in the human mismatch repair gene homologue hMLH1 is associated non-polyposis colon cancer // Nature. – 1994. – Vol.368. – P.358-261.
12. Papadopoulos N., Nicolaides N.C., Wei Y.-F. et al. Mutation of a mutL homolog in hereditary colon cancer // Science. – 1994. – Vol.263. – P.1625-1629. Nicolaides NC, 12.
13. Papadopoulos N., Liu B. et al. Mutations of two PMS homologues in hereditary non-polyposis colon cancer // Nature. – 1994. – Vol.371. – P.75-80.
14. Schink J.C. et al. Tumor size in endometrial cancer // Cancer. – 1991. – Vol.67. – P.2791-2794.
15. Wikland M., Granberg S., Karlsson B., Norstrom A. Endometrial thickness as measured by endovaginal ultrasound a reliable parameter for excluding endometrial pathology in women with postmenopausal bleeding // Ultrasound Obstet. Gynaecol. – 1991. – Vol.1, Supp.1. – P.1.
16. Wooster R., Bignell G., Swift S. et al. Identification of the BRCA2 gene // Nature. – 1995. – P.789-792.