

Aleksandra Ohler¹, Maciej Pawłowski¹,
Mirostaw Dudziak¹, Jacek Jan Sznurkowski²

¹ Oddział Ginekologii Onkologicznej,
Gdyńskie Centrum Onkologii Szpitala
Morskiego im PCK, Gdynia, Polska.
Ordynator: dr n. med. Mirostaw Dudziak

² Katedra i Klinika Chirurgii Onkologicznej,
Gdański Uniwersytet Medyczny,
Gdańsk Polska
Kierownik: Prof. dr hab. n. med.
Janusz Jaśkiewicz

Address for correspondence/
Adres do korespondencji:

Dr hab. n. med. Jacek Jan Sznurkowski
Katedra i Klinika Chirurgii Onkologicznej,
Gdański Uniwersytet Medyczny
ul. Smoluchowskiego 17
80-214 Gdańsk, Polska
tel. +48583493436
e-mail: jacek.sznurkowski@gu-
med.edu.pl

Received: 23.02.2015

Accepted: 30.03.2015

Published: 26.06.2015

STATISTIC STATYSTYKA

Word count Liczba słów 23341927

Tables Tabele 2

Figures Ryciny 0

References Piśmiennictwo 39

The new FIGO staging system and the review of current methods of detection of ovarian cancer

Nowa klasyfikacja FIGO oraz przegląd aktualnych metod wykrywania raka jajnika

Review article/Artykuł poglądowy

Summary

A new system of staging the advancement of ovarian cancer (FIGO 2014) was presented and compared with the previous one (FIGO 1988). Based on the review of literature we also presented the most current methods used to increase the detection rate of the early stages of ovarian cancer such as: De Priest scale, ROMA index, risk of malignancy index – RMI.

Key words: Ovarian cancer; FIGO 2014; ROMA; RMI, USG; diagnostics

Streszczenie

Zaprezentowano nowy system klasyfikacji stopnia zaawansowania raka jajnika (FIGO 2014) oraz porównano go z poprzednio obowiązującym (FIGO 1988). W oparciu o dane z piśmiennictwa przedstawiono najbardziej aktualne metody stosowane w celu zwiększenia wykrywalności wczesnych postaci raka jajnika, takie jak: skala De Priest, Indeks ROMA oraz Indeks stopnia złośliwości – RMI.

Słowa kluczowe: Rak jajnika; FIGO 2014; ROMA; RMI, USG; diagnostyka

In 2014 the International Federation of Gynaecology and Obstetrics – FIGO proposed a new staging system for ovarian cancer that replaced the previous one, used since 1988 [1].

The new system introduced the diversification of IC stage into C1 group (intraoperative infiltration of tumor content), C2 (punctured ovarian pouch prior to surgical intervention or a tumor on the surface of ovary), C3 (cells of malignant tumor in the fluid from the abdominal cavity or the peritoneal smear samples).

The stage IIC was abandoned. Stage III A (metastases in extra-peritoneal lymph nodes and/or microscopic metastases outside pelvic region) was divided into the following groups: A1 – (metastases in extra-peritoneal lymph nodes only: A1 (i) ≤ 10 mm; A1 (ii) > 10 mm), A2 – microscopic metastases outside pelvis minor +/- metastases in extra-peritoneal lymph nodes. The IIIB stage currently includes macroscopic metastases with a diameter of ≤ 2 cm outside the pelvis minor +/- metastases in extra-peritoneal lymph nodes. It also includes the infiltration of liver or spleen diaphragm. Stage IIIC includes macroscopic metastases with a diameter of > 2 cm outside the pelvis minor +/- metastases in extra-peritoneal lymph nodes and also the infiltration of liver or spleen diaphragm. Stage IV was divided onto group A (fluid with cancerous cells in the pleural cavity) and B (metastases in liver and/or spleen tissue, metastases to organs outside the abdominal cavity – groin lymph nodes and lymph nodes outside abdominal cavity).

In summarizing we must see, that the main changes in the new system are: the lowering of the rank of the negative prognostic significance of metastases of ovarian cancer to lymph system (lowering the stage from IIIC to IIIA) and the equalization of the prognostic significance of cancerous infiltration of liver and spleen diaphragms, with infiltrations present in the peritoneal cavity. The new system only qualifies the cases of metastases of liver and/or spleen tissue to the IV stage of FIGO.

The comparison of 1988 and 2014 FIGO staging systems is presented in table 1.

Another important FIGO recommendations for staging ovarian cancer are:

- Take the histological type of cancer into account.
- If possible, determine the primary location of the tumor (ovary, oviduct, peritoneum)
- Tumors fulfilling the criteria of I stage of clinical advancement, but located in numerous growths that show presence of cancerous cells shall be qualified to II stage of the new FIGO system.

METHODS FOR DETECTION OF OVARIAN CANCER

A. Screening tests

There is no proven, effective method for ovarian cancer screening. Although transvaginal USG shows large sensitivity in detecting tumors of ovaries its positive predictive value (PPV) in early detection of ovarian cancer is

W 2014 roku Międzynarodowa Federacja Położników i Ginekologów – FIGO zaproponowała nowy system klasyfikacji stopnia zaawansowania raka jajnika, który zastąpił poprzedni stosowany od 1988 roku [1].

W nowym systemie wprowadzono dywersyfikację stopnia IC na grupę C1 (rozlanie zawartości guza podczas operacji), C2 (pęknięta torebka jajnika przed interwencją chirurgiczną lub guz na powierzchni jajnika), C3 (komórki nowotworu złośliwego w płynie z jamy brzusznej lub w wymazach z otrzewnej).

Zrezygnowano ze stopnia IIC. Stopień III A (przerzuty w węzłach chłonnych zaotrzewnowych i/lub mikroskopowe przerzuty poza miednicą), podzielono na grupy: A1- (przerzuty tylko w węzłach chłonnych zaotrzewnowych: A1 (i) ≤ 10 mm; A1 (ii) > 10 mm), A2 – mikroskopowe wszczyepy poza miednicą mniejszą +/- przerzuty w węzłach chłonnych zaotrzewnowych. Stopień IIIB obejmuje obecnie makroskopowe przerzuty o średnicy ≤ 2 cm poza miednicą mniejszą +/- przerzuty w węzłach chłonnych. Obejmuje także zajęcie torebki wątroby lub śledziony. Stopień IIIC oznacza makroskopowe przerzuty o średnicy > 2 cm poza miednicą mniejszą +/- przerzuty w węzłach chłonnych, a także zajęcie torebki wątroby lub śledziony. Stopień IV podzielono na grupę A (płyn z komórkami nowotworowymi w jamie opłucnej) i B (przerzuty w mięszu wątroby i/lub śledziony, przerzuty do narządów poza jamą brzuszną- węzły chłonne pachwinowe oraz węzły chłonne poza jamą brzuszną).

W podsumowaniu należy stwierdzić że głównymi zmianami w nowym systemie są: obniżenie rangi negatywnego znaczenia prognostycznego przerzutów raka jajnika do układu limfatycznego (obniżenie stopnia z IIIC do IIIA) oraz zrównanie znaczenia prognostyczne nacieków nowotworowych występujących na torebkach wątroby i śledziony z naciekami obecnymi otrzewnej. W nowym systemie jedynie przerzuty do mięszu śledziony lub/i wątroby uprawniają do zakwalifikowania pacjenta do IV stopnia FIGO.

Porównanie klasyfikacji FIGO z 1988 i 2014r przedstawia tabela 1.

Pozostałe ważne zalecenia FIGO dotyczące klasyfikowania raka jajnika to:

- Należy uwzględnić typ histologiczny nowotworu.
- W miarę możliwości powinno zostać określone pierwotne miejsce nowotworu (jajnik, jajowód lub otrzewna)
- Guzy, spełniające warunki I stopnia zaawansowania klinicznego, ale znajdujące się w licznych zrostach w których stwierdza się komórki nowotworowe należy zakwalifikować do II stopnia w nowej klasyfikacji FIGO.

METODY WYKRYWANIA RAKA JAJNIKA

A. Badania przesiewowe

Nie ma udowodnionej, skutecznej metody skriningu raka jajnika. Choć przezpochwowe USG wykazuje się dużą czułością w wykrywaniu guzów jajników, jego pozytywna wartość predykcyjna (PPV) w rozpoznawaniu wczesnego raka jajnika jest niska [2]. Rutynowe, wykonywa-

low [2]. Routine annual transvaginal USGs and CA 125 level measurements do not lower ovarian cancer death rates, and result in a large proportion of falsely positive results, especially in case of women shortly before their menopause. They thus pose a risk of unneeded surgical procedures and are cost ineffective [3].

ne co 12 miesięcy USG przezpochwowe i oznaczanie CA 125, nie powodują zmniejszenia umieralności z powodu raka jajnika, dają znaczny odsetek wyników fałszywie dodatnich, zwłaszcza u kobiet przed menopauzą. Narządzają zatem na nieuzasadnione procedury chirurgiczne, nie są efektywne ekonomicznie [3].

Tab. 1. Comparison of the 2009 and 2014 ovarian cancer staging systems

1988 System		2014 System	
Stage I : tumor limited to ovaries			
IA	Tumor limited to 1 ovary, preserved pouch, no cancer on surface, negative cytological smears/ no ascites	IA	Tumor limited to 1 ovary, preserved pouch, no cancer on ovarian surface, negative cytological smears
IB	Tumor of both ovaries. Remaining as in IA	IB	Tumor of both ovaries. Remaining as in IA
IC	Tumor of 1 or 2 ovaries plus (any of): punctured ovarian pouch, tumor on the surface of ovary, positive cytological smears / ascites	IC	Tumor limited to 1 or 2 ovaries
		IC1	Damage to the tumor pouch during surgery
		IC2	Ovarian pouch punctured prior to surgical intervention
		IC3	Cancer cells in ascites fluid or smears of the peritoneum
Stage II: tumor of 1 or 2 ovaries with pelvic expansion (below the pelvic limit) or primary cancer in peritoneum			
IIA	Infiltration and/or metastase in uterus and/or oviduct	IIA	Infiltration and/or metastase in uterus and/or oviduct
IIB	Infiltration of other peritoneal tissues	IIB	Infiltration of other peritoneum tissues of pelvic region
IIC	IIA or IIB with positive smear test result or ascites		
Stage III: tumor of 1 or 2 ovaries with cytological or histological confirmation of expansion to peritoneum outside pelvis and/or metastases in extra-peritoneal lymph nodes			
IIIA	Microscopic metastases outside pelvis	IIIA1	Only positive lymph nodes outside peritoneum
		IIIA1 (i)	Metastases <= 10mm
		IIIA1 (ii)	Metastases > 10mm
		IIIA2	Microscopic peritoneum metastases outside pelvis +/- positive lymph nodes outside peritoneum
IIIB	Macroscopic metastases <= 2 cm outside pelvis in peritoneum	IIIB	Macroscopic metastases <= 2 cm outside pelvis in peritoneum +/- positive lymph nodes outside peritoneum. Also includes attacking the liver/spleen diaphragm
IIIC	Macroscopic metastases > 2 cm outside pelvis in peritoneum and/or metastases in local lymph nodes	IIIC	Macroscopic metastases > 2 cm outside pelvis in peritoneum +/- positive lymph nodes outside peritoneum. Also includes attacking the liver/spleen diaphragm
Stage IV: Distant metastases apart from metastases in peritoneum			
IV	Distant metastases outside the peritoneum. Including metastases in liver tissue.	IVA	Pleural effusion with positive cytology test result
		IVB	Metastases to liver and/or spleen tissue; metastases outside abdominal cavity (lymph nodes in groin, lymph nodes outside abdominal cavity)

The annual, routine, two-hand gynecology examination is not efficient in detecting early stages of ovarian cancer [4].

The use of color Doppler function during TV USG examination, in order to evaluate the vascularization of the suspected ovarian changes, is a useful addition-

Coroczne, rutynowe, dwuręczne badanie ginekologiczne jest nieskuteczne w wykrywaniu wczesnych postaci raka jajnika [4].

Używanie funkcji kolorowego Dopplera w trakcie badania USG TV, celem oceny unaczynienia podejrzanych zmian jajnikowych, jest użytecznym uzupełnieniem

Tab. 1. Porównanie klasyfikacji raka jajnika z 2009 i 2014 roku

Klasyfikacja 1988		Klasyfikacja 2014		
Stopień I: guz ograniczony do jajników				
IA	Guz ograniczony do 1 jajnika, torebka zachowana, bez nowotworu na powierzchni, ujemne wymazy cytologiczne/bez wodobrzusza	IA	Guz ograniczony do 1 jajnika, zachowana torebka, bez nowotworu na powierzchni jajnika, ujemne wymazy cytologiczne	
IB	Guz obu jajników. Pozostałe jak IA	IB	Guz obu jajników. Pozostałe jak IA	
IC	Guz obejmuje 1 lub 2 jajniki oraz (którekolwiek z): pęknięta torebka jajnika, guz na powierzchni jajnika, dodatnie wymazy cytologiczne/ wodobrzusze	IC	Guz ograniczony do 1 lub 2 jajników	
		IC1	Uszkodzenie torebki guza w trakcie zabiegu	
		IC2	Torebka jajnika pęknięta przed interwencją chirurgiczną	
		IC3	Komórki raka w płynie wodobrzusza lub wymazach z otrzewnej	
Stopień II: guz 1 lub 2 jajników z ekspansją do miednicy (poniżej granicy miednicy) lub pierwotny rak otrzewnej				
IIA	Naciek i/lub wszczep w macicy i/lub jajowodzie	IIA	Naciek i/lub wszczep w macicy i/lub jajowodzie	
IIB	Naciek na inne wewnątrztrzewnowe tkanki miednicy	IIB	Naciek na inne wewnątrztrzewnowe tkanki miednicy	
IIC	IIA lub IIB z dodatnim wynikiem wymazu/ wodobrzusze			
Stopień III: guz 1 lub 2 jajników oraz cytologicznie lub histopatologicznie potwierdzona ekspansja do otrzewnej poza miednicą i/lub przerzuty do zaotrzewnowych węzłów chłonnych				
IIIA	Przerzuty mikroskopowe poza miednicą	IIIA1	Dodatnie tylko węzły chłonne zaotrzewnowe	
			IIIA1 (i)	Przerzuty <= 10mm
			IIIA1 (ii)	Przerzuty > 10mm
		IIIA2	Mikroskopowe przerzuty wewnątrz otrzewnowe poza miednicą +/- dodatnie węzły chłonne zaotrzewnowe	
IIIB	Makroskopowe przerzuty <= 2 cm poza miednicą, wewnątrztrzewnowe	IIIB	Makroskopowe przerzuty <= 2 cm poza miednicą, wewnątrztrzewnowo +/- dodatnie węzły chłonne zaotrzewnowe. Dotyczy też zajęcia torebki wątroby/ śledziony	
IIIC	Makroskopowe przerzuty > 2 cm poza miednicą, wewnątrztrzewnowe i/lub przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych	IIIC	Makroskopowe przerzuty > 2 cm poza miednicą, wewnątrztrzewnowo +/- dodatnie węzły chłonne zaotrzewnowe. Dotyczy też zajęcia torebki wątroby/ śledziony	
Stopień IV: Przerzuty odległe poza przerzutami w otrzewnej				
IV	Odległe przerzuty poza przerzutami w otrzewnej. Obejmują przerzuty w mięszu wątroby	IVA	Wysiłek opłucnowy z dodatnim wynikiem cytologii	
		IVB	Przerzuty do mięszu wątroby i/ lub śledziony; przerzuty do narządów poza jamą brzuszną (węzły chłonne pachwinowe, węzły chłonne poza jamą brzuszną)	

al examination, but did not prove useful for screening tests [5].

There is also no proof that screening tests, based on annual measurement of CA 125 levels and transvaginal USG lowers the ovarian cancer mortality in the group of patients with BRCA 1, BRCA 2, MLH1 and MLH 2 mutations [6].

B. Imaging diagnostics

The ultrasonographic examination and measurement of selected cancer markers plays the main role in the diagnostics of the ovarian tumors.

In order to stage the progression of the disease and monitor the treatment results the following are used: computer tomography (CT), magnetic resonance imaging (MRI), positron emission tomography (PET).

PET-CT examination is characterized by its largest resolution for detecting of metastatic changes. The magnetic resonance imaging is rarely used, mainly in the ambiguous situations, mainly to evaluate the stage of the disease in pelvis minor [7].

B1. Transvaginal ultrasonography

It has high resolution but its positive predictive value is relatively low [8]. There are different criteria proposed to suggest the malignant character of the analyzed changes. The easiest method is to measure the volume of ovary. Prior to menopause a volume in excess of 20 cm³, and 10 cm³ after menopause is considered outside reference values [9].

In 1989 Granberg proved, that identification of malignant change is very unlikely in case of TV USG image featuring a single volume cyst with smooth walls, and the finding of solid structures in its light largely increases the malignancy risk of the change [10].

There is a number of systems for evaluation of the morphology of changes found in USG. These are based on unification of USG image interpretation, which in turn should allow for more efficient estimation of recognition of malignant cancer on the base of image. The systems for evaluation of morphology of ovarian tumors are constantly subject to corrections in order to minimize the frequency of falsely positive results.

In 1993 De Priest published a point-based range that is presented in table 2 [11].

The risk of malignant change of ovary is the higher the higher the score in De Priest range [11].

According to many scientific reports the subjective analysis of 2D images by a proficient sonography expert still has the largest diagnostic value for ovarian tumors. The use of 3D USG did not fulfill the expectations of researchers. The high cost and complication level of the test found no expression in the quality and value of its result [12].

badania, ale nie okazało się przydatne w badaniach przesiewowych [5].

Nie udowodniono również, aby wykonywanie badań przesiewowych, opartych na corocznym oznaczaniu CA 125 i wykonywaniu USG przezpochwowego zmniejszyło śmiertelność z powodu raka jajnika w grupie nosicielek mutacji BRCA 1, BRCA 2, MLH1, MLH 2 [6].

B. Badania obrazowe

W diagnostyce guzów jajnika główną rolę odgrywają badanie ultrasonograficzne oraz oznaczenia wybranych markerów nowotworowych.

Do oceny zaawansowania choroby, monitorowaniu wyników leczenia, wykorzystuje się: tomografie komputerową (TK), rezonans magnetyczny (MRI), pozytonowa tomografia emisyjną (PET).

Najwyższą czułością w wykrywaniu zmian przerzutowych cechuje się badanie PET- CT [7].

Badanie tomografii rezonansu magnetycznego stosuje się rzadko, w sytuacjach niejednoznacznych, głównie celem oceny zaawansowania choroby w miednicy mniejszej [7].

B1. Ultrasonografia przezpochwowa

Posiada wysoką czułość, jednak jej pozytywna wartość predykcyjna (PPV) jest stosunkowo niska [8]. Proponowane są różne kryteria oceny, sugerujące złośliwy charakter analizowanych zmian. Najprostszą metodą jest ocena objętości jajnika. Przed menopauzą objętość przekraczającą 20 cm³, a po menopauzie powyżej 10 cm³ uważa się za nieprawidłową [9].

W 1989 r. Granberg udowodnił, że rozpoznanie zmiany złośliwej jest mało prawdopodobne

w przypadku występowania w obrazie USG TV jednokomorowej torbieli o gładkich ścianach, natomiast stwierdzenie litych struktur w jej świetle mocno znacznie zwiększa ryzyko złośliwości zmiany [10].

Współcześnie funkcjonuje szereg systemów oceny morfologii zmian, stwierdzanych w USG. Opierają się one na unifikacji interpretacji objawów ultrasonograficznych, co ma pozwolić na skuteczniejsze szacowanie prawdopodobieństwa rozpoznania nowotworu złośliwego na podstawie obrazu. Systemy oceniające morfologię guzów jajników ciągle poddawane są korektom, by zmniejszyć częstość występowania wyników fałszywie dodatnich.

W 1993 roku De Priest opublikował skalę punktową, którą przedstawia tabela 2 [11].

Ryzyko zmiany złośliwej jajnika jest tym wyższe im wyższa jest suma punktów w skali De Priesta [11].

Wg wielu doniesień naukowych nadal największą wartość diagnostyczną guzów jajnika ma subiektywna ocena obrazu dwuwymiarowego przez doświadczonego sonografistę. Zastosowanie ultrasonografii trójwymiarowej nie spełniło oczekiwań badaczy. Wysoki koszt i stopień skomplikowania samego badania nie przekłada się na jakość i wartość jego wyniku [12].

In the years 2008-2010 the International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) researchers developed simple rules for USG image evaluation, enabling the classification of tumors as benign (B-rules) or malignant (M-rules). The sensitivity and specificity of this method are respectively 95 and 91% [13,14].

The criteria for identification of benign changes (B-rules) are:

1. single chamber cyst-like change,
2. lack of solid components, or presence of such which do not exceed 7mm in any of the dimensions
3. acoustic shade,
4. smooth surface of internal change, in case of multi-chambered changes sized 100mm and less,
5. lack of vascularization in Doppler-examination.

Criteria for identification of malignant tumors (M-rules):

1. irregular solid change,
2. presence of ascites,
3. at least 4 structures within the light of the cyst,
4. irregular multi-chamber cyst sized above 100mm,
5. strong vascularization, confirmed by Doppler-examination.

The use of color Doppler USG in differentiation between benign and malignant changes was started in 1989, when the dependency was discovered between low-resistance flow in the tumor vessels and its identification as malignant change [15]. As improper for vessels found in tumors of ovaries, the pulsation index values of $PI < 1.0$ and the resistance index of < 0.4 were adopted. Inclusion the blood flow parameters to the evaluation of morphology of ovarian tumors did not increase the detection sensitivity for ovarian cancer [16].

C. Markers – lab diagnostics.

CA 125 antigen

The CA-125 antigen is a glycoprotein. Its expression is found in epithelial cells, among others the Muller cells of oviducts, base of uterus, the mucous membrane of the neck of uterus, mezotelial cells of peritoneum and pleura [17].

W latach 2008-2010, badacze grupy IOTA (*International Ovarian Tumor Analysis*) opracowali proste reguły oceny obrazów USG, umożliwiające klasyfikowanie guzów jako niezłośliwe (B- rules, benign) lub złośliwe (M- rules, malignant). Czulość i swoistość tej metody o wynoszą odpowiednio 95% i 91% [13, 14].

Kryteria rozpoznania zmian łagodnych (Benign, B-rules):

1. jednokomorowa zmiana cystyczna,
2. nieobecność litych komponentów, lub występowanie takich, gdzie największy wymiar nie przekracza 7 mm,
3. cień akustyczny,
4. równa powierzchnia wnętrza zmiany w przypadku zmian wielokomorowych mniejszych niż 100mm,
5. nieobecność unaczynienia w badaniu dopplerowskim.

Kryteria rozpoznania zmian złośliwych „M” (malignant, M-rules)”:

1. nieregularna zmiana lita,
2. obecność wodobrzusza,
3. minimum 4 struktury wewnątrz światła torbieli,
4. nieregularna torbiel wielokomorowa o wymiarze ≥ 100 mm,
5. silne unaczynienie potwierdzone badaniem dopplerowskim.

Zastosowanie kolorowego Dopplera w różnicowaniu zmian łagodnych od złośliwych zapoczątkowano w 1989r, gdy stwierdzono zależność między niskooporowym przepływem w naczyniach guza a rozpoznaniem zmiany złośliwej [15]. Jako nieprawidłowe dla naczyń stwierdzanych w guzach jajników, przyjmuje się wartości indeksu pulsacji $PI < 1.0$, indeksu oporu < 0.4 . Włączenie parametrów przepływu krwi do oceny morfologii guzów jajników nie zwiększyło czulości wykrywania raka jajnika [16].

C. Markery – diagnostyka laboratoryjna

Antygen CA 125

Antygen CA-125 jest glikoproteina. Ekspresja występuje w komórkach nabłonka, m.in. komórkach Mullera jajowodów, trzonu macicy, błony śluzowej kanału szyjki macicy, mezotelialnych komórkach opłucnej i otrzewnej

Tab. 2. De Priest oncological risk scale

Score	Volume of ovary (cm ³)	Walls	Internal walls
0	<10	Smooth, thickness<3mm	None
1	10-50	Smooth, thickness>3mm	Thin <3mm
2	50-200	Papillary growths <3mm	Thick 3-10mm
3	200-500	Papillary growths >3mm	Solid areas >10mm
4	>500	Domination of solids	Domination of solids

Tab. 2. Skala ryzyka onkologicznego De Priesta

Punkty	Objętość jajnika (cm ³)	Budowa ściany	Budowa przegród wewnętrznych
0	<10	Gładka, grubość<3mm	Brak przegród
1	10-50	Gładka, grubość>3mm	Cienkie <3mm
2	50-200	Wyrosła brodawkowate <3mm	Grube 3-10mm
3	200-500	Wyrosła brodawkowate >3mm	Obszary lite>10mm
4	>500	Dominacja lita	Dominacja lita

CA 125 is not found in normal cells of ovaries. The upper limit of reference range for laboratory tests is 35 IU/ml.

It is the most commonly used biomarker for diagnosing and monitoring of ovarian cancer. Concentrations exceeding 35 IU/ml are found in 50 to 90% of patients, depending on the stage of their disease [18].

The sensitivity, specificity and positive predictive value are low, especially in relation to early stages of the disease. Prior to surgical treatment the CA 125 concentration in case of 50% of 1st stage patients is within reference values. This method also allows for detection of 60% of 2nd stage cases of ovarian cancer [19].

Raised CA 125 concentration is influenced by many causes, including gynecological diseases: endometriosis, inflammations in pelvis minor, malignant cancers of other organs (breasts, lungs, alimentary tract), pregnancy and many other general diseases such as hepatitis, pancreatitis, cirrhosis, heart failure.

The exact connection between CA 125 concentration and the overall survival (OS) remains unclear [20]. The tests measuring the overall levels of CA 125 indicate that the concentration of glycoprotein after surgical treatment, after 2nd, 3rd or 6th cycle of chemotherapy is an important predictive factor for overall survival [21] but the pre-surgical concentrations of CA 125 may not be correlating with OS [22].

The research of A J Chiang, published in 2014 has shown, that the CA 125 concentration measured from the moment of diagnosis, up to the end of the 1st line chemotherapy can be used for reliable prediction of overall survival, taking the FIGO advancement stage and the size of residual disease into account [23]

The sensitivity of CA 125 in detecting ovarian cancer is described as 78 to 85.5% and its specificity as 78.3 to 93% [24]/

Increased CA 125 concentrations are observed in 80% of serous and around 30% endometrial, clear-cell, low-differentiation and mucous ovarian cancers [25].

CA 125 is used to monitor the efficiency of applied chemotherapy. Good response for treatment is proven by lowered CA 125 concentration after 2nd cycle of 1st line chemotherapy [26]. The constantly raised level of CA 125 prior to third course of 1st line chemotherapy predicts the progression of cancer [27]. The response for treatment is suggested by the drop in CA 125 concentration of at least 50%, when compared to the condition prior to treatment start, that is observed for at least 28 days [28].

Increase of CA 125 concentration in the remission stage may, by 3 to 7 months precede the clinical or visible renewal, independently from the histological type, clinical stage and size of primary tumor [29].

[17]. CA 125 nie występuje w komórkach nabłonka prawidłowych jajników. Górna granica normy dla oznaczeń laboratoryjnych wynosi 35 IU/ml. Jest najczęściej stosowanym biomarkerem, służącym rozpoznaniu i monitorowaniu raka jajnika. Podwyższenie stężenia powyżej 35 IU/ml obserwuje się u 50- 90% chorych, w zależności od stopnia zaawansowania choroby [18].

Czułość, swoistość oraz pozytywna wartość predykcyjna są niewielkie, zwłaszcza w odniesieniu do wczesnych stopni zaawansowania choroby. Przed leczeniem operacyjnym stężenie CA 125 jest prawidłowe u 50 % chorych na raka jajnika w I stadium zaawansowania klinicznego. Pozwala na wykrycie około 60% przypadków raka jajnika w II stadium zaawansowania [19].

Na podwyższenie stężenia CA 125 wpływa wiele przyczyn, w tym choroby ginekologiczne: endometrioza, stany zapalne miednicy mniejszej, nowotwory złośliwe innych narządów (piersi, płuc, przewodu pokarmowego), ciąża, oraz wiele chorób ogólnych, takich jak zapalenie wątroby, zapalenie trzustki, marskość wątroby, niewydolność serca.

Dokładny związek między stężeniem CA 125 a przeżyciem całkowitym (OS) pozostaje niejasny [20]. Badania, oceniające bezwzględne wartości CA 125 wskazują, że stężenia glikoproteiny po leczeniu chirurgicznym, po 2, 3 lub 6 cyklu chemioterapii stanowią ważny czynnik predykcyjny całkowitego przeżycia [21], ale przedoperacyjne stężenia CA 125 mogą nie korelować z OS [22].

Badanie A J Chiang, opublikowane w 2014r. wykazało, że stężenia CA 125, mierzone od momentu rozpoznania, do zakończenia chemioterapii I linii, mogą być wykorzystane w celu wiarygodnego przewidywania całkowitego przeżycia, po uwzględnieniu zaawansowania choroby wg FIGO i wielkości choroby resztkowej [23].

Czułość CA 125 w rozpoznawaniu raka jajnika określa się na 78- 85,5 %, a swoistość na 78,3- 93%. [24].

Zwiększone stężenie CA 125 obserwuje się w 80% raków surowicznych i około 30% raków jajnika endometrialnych, jasnokomórkowych, niskozróżnicowanych, śluzowych [25].

CA 125 stosuje się w monitorowaniu skuteczności zastosowanej chemioterapii. O dobrej odpowiedzi na leczenie świadczy zmniejszenie stężenia CA 125 po drugim cyklu chemioterapii pierwszego rzutu [26]. Utrzymywanie się podwyższonego poziomu CA 125 przed trzecim kursem chemioterapii I rzutu przepowiada progresję raka [27]. Odpowiedź na leczenie sugeruje spadek stężenia CA-125 o co najmniej 50% w porównaniu ze stanem przed rozpoczęciem leczenia, które utrzymuje się przez co najmniej 28 dni [28].

Wzrost stężenia CA 125 w okresie remisji może o 3-7 miesięcy wyprzedzać wznowę kliniczną, lub widoczną w badaniach obrazowych, niezależnie od typu histologicznego, stopnia zaawansowania klinicznego, wielkości guza pierwotnego [29].

Zastosowanie chemioterapii II rzutu, jedynie na podstawie podwyższonego stężenia CA 125, u chorych po uzyskaniu całkowitej remisji jest niecelowe, ponieważ nie

The use of 2nd line chemotherapy, solely on the basis of increased CA 125 levels, in patients with total remission is not advisable, as it does not extend the overall survival time [30]. The control measurement of CA 125 levels during post-treatment observation should be performed every 3 months for 24 months after the treatment was completed [31].

HE4 – human epididymis protein 4

The expression of the gene coding the HE4 protein is found in the epithelium of epididymis, trachea, salivary glands, lungs, kidneys, prostate, oviducts, mucous membrane of mouth and nasal cavities, endometrium and endocervix. The cut-off point for healthy people depends on their age and for adults it is set at <150 pM/l.

The HE4 concentration remains within limits in many other diseases that cause raised CA125 levels. Lack of CA 125 specificity in case of women prior to their menopause is the main limitation of this marker. Since HE4 is not characterized by so strong tendency for falsely positive results, its marking is a useful addition to measurement of CA 125 levels.

In 2008 the FDA approved HE4 for risk assessment of ovarian cancer (mainly serous) and monitoring of progression and metastases [32].

The sensitivity of HE4 in early stages of cancers is higher than that of CA 125 (82.7 vs. 45.9%) which improves detection of early, and thus with better prognoses, stages of both ovarian and oviduct cancers [33].

The HE4 level may also be raised in case of endometrial and cervical cancers, as well as in case of benign ovarian tumors [33].

ROMA (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm) index

It is designed to evaluate the risk of ovarian cancer on the basis of the combined measurement of CA-125 and HE4 levels, that takes the age (menopause status) of the patient into account.

In case of at least 20% of ovarian cancers that show trace or nil expression of CA 125 the use of single marker is not sufficient. Furthermore it was proven that HE4 is elevated in case of over 50% cancers that have no CA 125 expression. The combination of CA 125 and HE4 results allows for detection of early cancers that could otherwise be omitted by algorithms based solely on the levels of CA 125 [34].

The sensitivity of this method is 92% and the specificity 75 and 76% - for women prior to and after menopause respectively [35].

C. Risk Of Malignancy Index (RMI)

It is a combination method that uses the features of USG image of the suspicious changes, the CA125 marker levels and the menopause status of the woman to estimate the risk of ovarian cancer.

The RMI was first presented by Jacobs in 1990 [36]. Ever since it was subject to modifications that lead to the

wydłuża czasu całkowitego przeżycia [30]. Kontrolne oznaczanie CA 125 w trakcie obserwacji po leczeniu powinno wykonywać się co 3 miesiące, przez 24 miesiące od zakończenia leczenia [31].

HE4 – białko komórek nabłonkowych ludzkiego jądra

Ekspresja genu kodującego białko HE4 występuje w nabłonku najądrza, tchawicy, śliniankach, płuc, nerek, prostaty, jajowodów, śluzówki jamy ustnej i jamy nosowej, w endometrium, oraz endocervix. Prawidłowe stężenie u zdrowych osób zależy od wieku i dla dorosłych wynosi < 150 pM/l.

Stężenie HE 4 pozostaje prawidłowe w wielu chorobach, które powodują wzrost stężenia CA125. Brak specyficzności CA 125 u kobiet przed menopauzą jest głównym ograniczeniem oznaczania tego parametru. Ponieważ HE4 nie ma tak silnej tendencji do wyników fałszywie dodatnich, jego oznaczenie jest pożytecznym uzupełnieniem stężenia CA 125.

W 2008r. FDA zatwierdziło HE4 do oceny ryzyka raka jajnika (głównie surowiczego) oraz do monitorowania progresji i wznowy choroby [32].

Czułość HE4 we wczesnym zaawansowaniu nowotworu jest wyższa niż CA 125 (82,7% vs 45,9%), co wpływa na polepszenie wykrywalności wczesnych, a więc lepiej rokujących postaci, zarówno raka jajnika jak i jajowodu [33].

Poziom HE4 może być podwyższony w przypadku raka endometrium, szyjki macicy oraz w przypadku łagodnych guzów jajnika [33].

Indeks ROMA (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm)

Służy do oceny ryzyka występowania raka jajnika na podstawie skojarzonej oceny poziomu CA-125 oraz HE4 z uwzględnieniem wieku (statusu menopauzalnego) pacjentki.

W przypadku co najmniej 20 % raków jajnika, które wykazują śladową lub zerową ekspresję CA 125, zastosowanie pojedynczego markera nie jest wystarczające. Ponadto wykazano, że HE4 jest podwyższone w ponad 50% nowotworów, które nie mają ekspresji CA 125. Kombinacja wyników CA 125 i HE4 pozwala na wykrycie wczesnych nowotworów, które mogą zostać pominięte przez algorytmy, oparte jedynie na oznaczaniu CA 125 [34].

Czułość metody wynosi 92% a swoistość 75% i 76% odpowiednio dla kobiet przed i po menopauzie [35].

C. Wskaźnik ryzyka złośliwości: RMI (Risk Of Malignancy Index)

Jest to metoda skojarzona która do oceny ryzyka raka jajnika wykorzystuje cechy obrazu ultrasonograficznego podejrzanych zmian, poziomu markera CA125 oraz statusu menopauzalny kobiety.

Po raz pierwszy RMI został przedstawiony przez Jacobsa w 1990 roku [36]. Od tamtej pory podlegał

descriptions of RMI II, RMI III and RMI IV.

In case of suspected malignant ovarian cancer the most effective diagnostic method was the RMI I system [37]. The RMI values should be calculated during diagnostic process and taken into account in decisions regarding all patients with suspected malignant ovarian cancer [38]. Three parameters determine the value of RMI: CA 125 concentration in blood serum (u/ml), menopause status of the patient (M) and the USG indicator (U).

The RMI value is the result of the following equation: $RMI = U \times M \times CA125$.

The USG indicator "U" is calculated by summing points for features (1 point for each): multi-chamber cyst, solid fields in the change, presence of metastases, ascites, changes in both ovaries. The U can adopt the following values: U=0 (score: 0), U=1 (score: 1) or U=3 (for score of 2 to 5).

The menopause status "M" is adopted as follows: 1 point – women prior to menopause, 3 points- women after menopause. The "after menopause" is defined as patients who had not have their period for over a year and the women after 50 who were subjected to hysterectomy.

The CA 125 levels is expressed in units per milliliter and its values can range from 0 to hundreds and even thousands of units.

The systematical review published in 2009 proved that RMI I and RMI II are the best predictors for pre-surgical evaluation of malignancy of ovarian tumors. For RMI values equal or greater than 200 (cut-off) the sensitivity and specificity of the method in diagnosing ovarian cancers are 78 and 87% respectively [39].

modyfikacjom, w których wyniku określono RMI II, RMI III i RMI IV.

W przypadku podejrzenia nowotworu złośliwego jajnika, najskuteczniejszą metodą diagnostyczną był system RMI I [37]. Wartość RMI należy oznaczać w procesie diagnostyki i podejmowania decyzji dotyczących wszystkich pacjentek, u których podejrzewa się złośliwy nowotwór jajnika [38]. O wartości RMI decydują 3 parametry: stężenie CA 125 w surowicy (j./ml), status menopauzalny pacjentki (M) i wskaźnik ultrasonograficzny (U).

Wartość RMI stanowi wynik z równania, który je uwzględnia: $RMI = U \times M \times CA125$.

Wskaźnik ultrasonograficzny „U” oblicza się, sumując punkty za cechy (1 punkt za każdą): torbiel wielokomorowa, pola lite w obrębie zmiany, obecność przerzutów, wodobrzusze, obecność zmian w obu jajnikach. Parametr U może przyjmować wartości: U= 0 (liczba punktów :0), U= 1 (liczba punktów: 1), lub U =3 (liczba punktów 2-5).

Status menopauzalny „M” ocenia się według skali punktowej: 1 punkt- kobieta przed menopauzą, 3 punkty- kobieta po menopauzie. Za pacjentki po menopauzie uznaje się te, które nie miały miesiączki od ponad roku, oraz kobiety po 50. roku życia, poddane histerektomii.

Stężenie CA 125 wyrażane w jednostkach na mililitr, a jego wartość może wahać się od 0 do setek, a często tysięcy j.m.

Opublikowany w 2009r. przegląd systematyczny wykazał, że RMI I i RMI II są najlepszymi predyktorami w przedoperacyjnej ocenie złośliwości guzów jajników. Dla wartości RMI większej i równej 200 (punkt odcięcia), czułość i swoistość metody w diagnostyce nowotworów jajnika wynoszą odpowiednio 78% i 87 % [39].

References/Piśmiennictwo:

1. Prat J. Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *Int J Gynecol Obstet.* 2014;124(1):1–5
2. van Nagell JR, DePriest PD, Reedy MB, Gallion HH, Ueland FR, Pavlik EJ, Kryscio RJ. The efficacy of transvaginal sonographic screening in asymptomatic women at risk for ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2000;77:350–6.
3. Buys SS, Partridge E, Black A, et al. Effect of screening on ovarian cancer mortality: The Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Randomized Controlled Trial. *JAMA.* 2011; 305 (22): 2295- 2303
4. Rulin MC, Preston AL. Adnexal masses in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 1987; 70: 578-58
5. Ueland FR, De Priest PD, Pavlik EJ, Kryscio RJ, van Nagell JR Jr. Preoperative differentiation of malignant from benign ovarian tumors: the efficiency of morphology indexing and Doppler flow sonography. *Gynecol Oncol* 2003; 91: 46- 50
6. Lacey JV Jr, Greene MH, Buys SS, et al. Ovarian cancer screening in women with a family history of breast or ovarian cancer. *Obstet. Gynecol.* 2006; 108 (5): 1176-1184
7. Rustin GJ, Quinn M, Thigpen T I wsp. Re: New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors (ovarian cancer). *J Natl Cancer Int* 2004; 96: 487- 488
8. van Nagell JR, DePriest PD, Reedy MB, Gallion HH, Ueland FR, Pavlik EJ, Kryscio RJ. The efficacy of transvaginal sonographic screening in asymptomatic women at risk for ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2000;77:350–6.
9. Pavlik EJ, DePriest PD, Gallion HH, Ueland FR, Reedy MB, Kryscio RJ, van Nagell JR. Ovarian volume related to age. *Gynecol Oncol* 2000;77:410–2.
10. 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.

11. DePriest P.D, Shenson D, Fried i wsp. A morphology index based on sonographic findings in ovarian tumors. *Gynecol. Oncol.* 1993;51:7-11.
12. Valentin L: Use of morphology to characterize and manage common adnexal masses. *Best Pract.Res.Clin. Obstet Gynaecol.*2004:18.
13. Timmerman D., Testa A.C. , Bourne T., Ameye L., Jurkovic D., Van Holsbeke C., Paladini D., Van Calster B., Vergote I, Van Huffel S. Valentin L., Simple ultrasound-based rules for the diagnosis of ovarian cancer, *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 31: 681–690
14. Timmerman D., Ameye L., Fischerova D., Epstein E., Melis G.B., Guerriero S., et al.: Simple ultrasound rules to distinguish between benign and malignant adnexal masses before surgery: prospective validation by IOTA group. *BMJ*, 2010; 341: c6839
15. Bourne TH, Campbell S, Steer C, Whitehead MI, Collins WP. Transvaginal colour flow imaging: a possible new screening technique for ovarian cancer. *BMJ* 1989; 299: 1367–1370.
16. Ueland FR, DePriest PD, Pavlik EJ, Kryscio RJ, and van Nagell JR Jr., Preoperative differentiation of malignant from benign ovarian tumors: the efficacy of morphology indexing and Doppler flow sonography; *Gynecologic Oncology* 91 (2003) 46–50.
17. Schorge JO, Modesitt SC, Coleman RL, et al. SGO White Paper on ovarian cancer: etiology, screening and surveillance. *Gynecol Oncol* . 2010; 119 (1): 7- 17.
18. Markowska J, Manys G, Kubaszewska M. Value of CA 125 as a marker of ovarian cancer. *Eur J Gynaecol Oncol* 1992; 13: 360-5.
19. van Nagell JR Jr, Higgins RV, Donaldson ES, Gallion HH, Powell DE, Pavlik EJ, et al. Transvaginal sonography as a screening method for ovarian cancer: a report of the first 1000 cases screened. *Cancer* 1990; 65: 573-577.
20. Riedinger JM, Wafflart J, Ricolleau G, Eche N, Larbre H, Basuyau JP, et al. CA 125 half-life and CA 125 nadir during induction chemotherapy are independent predictors of epithelial ovarian cancer outcome: results of a French multicentric study. *Ann Oncol* 2006;17:1234-8.
21. Diaz-Padilla I, Razak AR, Minig L, Bernardini MQ, Maria Del Campo J. Prognostic and predictive value of CA-125 in the primary treatment of epithelial ovarian cancer: potentials and pitfalls. *Clin Transl Oncol* 2012;14:15-20.
22. Markman M, Federico M, Liu PY, Hannigan E, Alberts D. Significance of early changes in the serum CA 125 antigen level on overall survival in advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2006; 103: 195- 8.
23. Chiang AJ, Chen J, Chung YC, Huang HJ, Liou WS, Chang C. A longitudinal analysis with CA- 125 to predict overall survival in patients with ovarian cancer; *Journal of Gynecologic Oncology.* 01/2014; 25 (1): 51-7.
24. Bast RC Jr, Knapp RC. Use of the CA 125 antigen in diagnosis and monitoring of ovarian carcinoma. *Eur J Obstet gynecol Reprod Biol* 1995; 129: 354- 356.
25. Santillan A, Garg R, Zahurak ML I wsp. Risk of epithelial ovarian cancer recurrence in patients with rising serum CA 125 levels within the normal range. *J Clin Oncol* 2005; 23: 9338- 9343.
26. Paulsen T, Marth C, Kaerh j I wsp. Effects of paclitaxel on CA 125 serum levels in ovarian cancer patients. *Gynecol Oncol* 2000; 76: 326- 330.
27. Puls LE, Duniho T, Hunter JE I wsp. The prognostic implication of ascites an advanced stage ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1996; 61: 109- 112.
28. Skaznik-Wikiel ME, Sukumvanich P, Beriwal S I wsp. possible use of CA 125 level normalization after third chemotherapy cycle In deciding on chemotherapy regimen In patients with epithelial ovaria cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2011; 21: 1013- 1017.
29. Hunter VJ, Weinberg JB, Haney AF I wsp. CA 125 in peritoneal fluid and serum from patients with benign gynecologic conditions and ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1990; 36: 161- 165.
30. Rustin GJ, Quinn M, Thigpen T I wsp. Re: New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors (ovarian cancer). *J Natl Cancer Int* 2004; 96: 487-488.
31. Rustin GJ, Bast RC Jr, Kelloff GJ I wsp. Use of CA 125 in clinical trial evaluation of new therapeutic drugs for ovarian cancer. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 3919-3926.
32. Kirchhoff C, Habben I, Ivell R, Krull N. A major human epididymis- specific cDNA encodes a protein, with sequence homology to extracellular proteinase inhibitors. *Biol Reprod* 1991; 45: 350- 357.
33. Montagnana M, Lippi G, Ruzzenente O i wsp. The utility of serum human epididymis protein 4 (HE4) in patients with a pelvic mass. *J Clin Lab Anal* 2009; 23: 331-335.
34. Moore RG, Brown AK, Miller MC, Skates S, Allard WJ, Verch T, et al. The use of multiple novel tumor biomarkers for the detection of ovarian carcinoma in patients with a pelvic mass. *Gynecol Oncol.* 2007;108:402–408.
35. Moore RG, McMeekin DS, Brown AK, et al. A novel multiple marker bioassay utilizing HE 4 and CA 125 for the prediction of ovarian cancer in patients with a pelvic mass. *Gynecol Oncol.* 2009; 112 (1): 40- 46.
36. Jacobs I, Oram D, Fairbanks J, et al. A risk of malignancy index incorporating CA 125, ultrasound and menopausal status for the accurate pre-operative diagnosis of ovarian cancer. *Br J Obstet Gynecol* 1990; 97: 922-929.
37. Geomini P., Kruitwagen R., Bremer G.L., Cossen J., Mol B.W.: The accuracy of risk scores in predicting ovarian malignancy: a systematic review. *Obstet. Gynecol.*, 2009; 113: 384–394.
38. National Institute for Health and Clinical Excellence: Ovarian cancer: The recognition and initial management of ovarian cancer. NICE clinical guideline 122. London, NICE; 2011.
39. Geomini P., Kruitwagen R., Bremer G.L., Cossen J., Mol B.W.: The accuracy of risk scores in predicting ovarian malignancy: a systematic review. *Obstet. Gynecol.*, 2009; 113: 384–394.