

Wstęp

Rak jajnika (z ang. *ovarian cancer*, OC) jest siódmym pod względem zapadalności nowotworem złośliwym wśród kobiet zarówno w Polsce, jak i na świecie. Według Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN), rak jajnika jest czwartą pod względem częstości przyczyną zgonów z przyczyn onkologicznych [1,2]. Najczęściej rozpoznawanym typem utkania histologicznego nowotworu złośliwego jajnika jest rak płaskonabłonkowy (90% przypadków). Pozostałe 10% stanowią nowotwory wywodzące się z tkanki nienabłonkowej [3]. Nowotwory złośliwe jajnika podzielić można najogólniej na te o niskim i wysokim stopniu złośliwości (odpowiednio, guzy typu I – tzw. z ang. *low-grade*, II – tzw. z ang. *high-grade*). Histologicznie, wyróżnia się cztery główne typy raka jajnika: surowiczy, jasnokomórkowy, endometrioidalny oraz śluzowy. [4]. Guzy typu I stanowią 25% wszystkich wykrywanych przypadków nowotworów złośliwych jajnika i są to m.in. dojrzałe raki surowicze. Guzy typu II cechują niską dojrzałość i wysoka inwazyjność, a ponadto należą one do najczęściej wykrywanych typów guzów jajnika (75%). Guzy jajnika stanowią zatem heterogenną grupę, przeważnie wysoce złośliwych, rozpoznań. Wśród czynników predysponujących do zachorowania na nowotwór złośliwy jajnika wyróżniamy: wiek, mutacje genu supresorowego, tzw. gen raka piersi (z ang. *breast cancer gene*; mutacje 1,2; BRCA1, BRCA2) oraz przebyte wcześniej nowotwory, późna menopauza, otyłość, palenie tytoniu, późna ciąża i stymulacja estrogenowa [4,5].

Rozwojowi nowotworu złośliwego jajnika towarzyszą niespecyficzne objawy, takie jak ból brzucha, częstomocz i wzrost masy ciała [6,7]. Stąd, do wykrycia choroby dochodzi zwykle w zaawansowanym jej stadium, co znacząco obniża skuteczność terapii [4,6]. Dodatkowym ograniczeniem w kontekście diagnostyki i terapii onkologicznej jest brak badań przesiewowych w kierunku guzów jajnika, toteż istotny element profilaktyki stanowią badania genetyczne i wskazanie przynależności do grupy ryzyka (np. dziedziczne mutacje BRCA1, BRCA2), skutkujące koniecznością poddawania się częstszym badaniom kontrolnym.

Istnieje szereg metod diagnostycznych, tak laboratoryjnych, jak i obrazowych, użytecznych w ocenie raka jajnika. Wśród tych, na uwagę zasługują metody diagnostyki radioizotopowej, a w szczególności badanie pozytonowej tomografii emisyjnej/tomografii komputerowej (z ang. *positron emission tomography/computed tomography*, PET/CT) z użyciem radiofarmaceutyku ^{18}F -fluorodeoksyglukozy – analogu glukozy znakowanego izotopem fluoru-18 (2-deoksy-2- ^{18}F fluoro-D-glukoza, z ang. *fluorine- ^{18}F -fluorodeoxyglucose*, ^{18}F -FDG). Badanie to stanowi jedno z najczęściej wykorzystywanych w onkologii narzędzi diagnostycznych, wykazujących wysoką użyteczność w detekcji, ocenie stopnia zaawansowania, planowaniu i ocenie skuteczności leczenia, czy też diagnostyce różnicowej choroby resztkowej i wznowy nowotworowej. Wśród licznych chorób onkologicznych, których przebieg monitorowany jest przy użyciu tej techniki, wyróżnić można także guzy jajnika o różnorodnym utkaniu histologicznym [8,9].

Cel pracy

Celem niniejszej pracy jest charakterystyka użyteczności metody PET/CT w diagnostyce guzów jajnika w oparciu o aktualne piśmiennictwo naukowe.

Materiał i metoda

Niniejsza praca powstała w oparciu o piśmiennictwo odnoszące się do roli metody PET/CT w diagnostyce guzów jajnika z lat 2014-2024. Źródła piśmiennicze, wykorzystane w pracy pochodzą z bazy *National Center for Biotechnology Information* (NCBI; Stany Zjednoczone Ameryki, 8600 Rockville Pike, Bethesda MD, 20894 USA).

Omówienie

Diagnostyka guzów jajnika – przegląd metod

Istotnym elementem postępowania wobec chorych z podejrzeniem i rozpoznaniem nowotworu złośliwego jajnika jest wdrożona możliwie wcześnie, precyzyjna i złożona diagnostyka choroby. Techniki diagnostyczne służą wczesnej diagnostyce raka jajnika, pozwalając na określenie stopnia zaawansowania choroby oraz ocenę skuteczności leczenia. Badaniem takim jest przede wszystkim ginekologiczne przezpochwowe oraz ultrasonografia (z ang. *ultrasonography*, USG), a także metody laboratoryjne - oznaczenie poziomu markerów nowotworowych: antygenu nowotworowego 125 (z ang. *cancerantigen-125*, CA-125) i antygenu karcynoembrionalnego CEA (z ang. *carcino-embryonic antigen*, CEA) [2,10]. Techniki te pozwalają przypuszczać (laboratoryjne) lub stwierdzić (badanie ginekologiczne, USG) obecność zmiany podejrzanej w jajniku oraz określić stopień zaawansowania miejscowego choroby (USG).

Metodami diagnostyki pogłębionej, której celem jest precyzyjna ocena stopnia zaawansowania (przed leczeniem, tzw. *staging*, w trakcie i po zakończonej terapii – tzw. *restaging*) choroby, są tomografia komputerowa (z ang. *computed tomography*, CT), rezonans magnetyczny (z ang. *magnetic resonance imaging*, MRI) oraz badanie PET/CT [7].

Ocena stopnia zaawansowania klinicznego opiera się o podsumowanie rezultatów wszystkich przeprowadzonych badań, w szczególności: „złotego standardu” diagnostyki onkologicznej – ocenie histopatologicznej wycinka zmiany (biopsatu), kierując się dedykowanym jednostce chorobowej systemem ewaluacji. Klasyfikacja Międzynarodowej Federacji Położników i Ginekologów (z ang. *International Federation of Gynecology and Obstetrics*, FIGO) jest standardowym systemem oceny stopnia zaawansowania nowotworów, wykorzystywanym w ginekologii onkologicznej, w tym w ocenie klinicznej raka jajnika. Klasyfikacja FIGO uwzględnia typ histologiczny nowotworu i jego położenie, obecność przerzutów w otrzewnej, stopień zaawansowania węzłowego choroby, charakterystykę przerzutów odległych, a także m.in. stopień nacieku tkanek sąsiadujących (np. błony śluzowej pęcherza moczowego, odbytnicy) [11].

Detekcja i ocena stopnia zaawansowania raka jajnika – rola metody PET/CT

Wczesna i precyzyjna diagnostyka jest niezwykle ważna w postępowaniu wobec chorych z podejrzeniem lub rozpoznaniem raka jajnika. Postępowanie diagnostyczne, stosowane w ocenie raka jajnika obejmuje badania: USG, TK, MRI, PET/CT oraz oznaczenie markerów nowotworowych, takich jak, CA-125 oraz CEA. Metody te pozwalają na stwierdzenie obecności choroby, określenie lokalizacji i liczby zmian podejrzanych (ognisko pierwotne, przerzuty nowotworowe), ocenę stopnia zaawansowania. Określenie tych elementów jest istotnym etapem planowania terapii [2,10].

Badanie PET/CT jest użyteczne w detekcji raka jajnika oraz ocenie stopnia zaawansowania choroby. Technika PET/CT okazuje się szczególnie użyteczna, gdy wyniki innych badań okazały się niejednoznaczne. Metoda PET/CT umożliwia identyfikację obszarów o zwiększonej aktywności metabolizmu glukozy, towarzyszącej rozrostowi nowotworowemu. Pozwala to na wykrycie zarówno strukturalnych, jak i metabolicznych zmian w tkankach [12,13].

Ważnym elementem diagnostyki jest określenie stopnia zaawansowania choroby nowotworowej, gdyż głównym czynnikiem prognostycznym w raku jajnika jest stadium choroby w momencie rozpoznania [14]. Badanie PET/CT z użyciem radiofarmaceutyku ¹⁸F-FDG znajduje zastosowanie w ocenie stopnia zaawansowania węzłowego choroby, także w przypadku raka jajnika, dzięki czemu możliwa jest ocena stopnia zaawansowania choroby, a także precyzyjne planowanie leczenia onkologicznego [15].

Wśród wielu metod obrazowych służących diagnostyce raka jajnika na uwagę zasługuje także badanie pozytonowej tomografii emisyjnej połączonej z rezonansem magnetycznym (z ang. *positron emission tomography/magnetic resonance imaging*, PET/MRI). Zaletą tej metody jest ograniczenie narażania radiacyjnego z uwagi na brak komponenty CT w badaniu, a także wyższa rozdzielczość metody MRI w porównaniu z CT. Zauważalny jest również znacznie lepszy kontrast tkanek miękkich w porównaniu z akwizycją CT. PET/MRI jest również przydatnym narzędziem przy ustalaniu stopnia zaawansowania nowotworu złośliwego jajnika [16,17].

Ocena skuteczności, wznowa nowotworowa, diagnostyka różnicowa choroby resztkowej i nawrotu choroby

Wczesne rozpoczęcie terapii zwiększa jej skuteczność, monitorowaną z użyciem technik diagnostycznych. Badanie PET/CT może być użyteczną metodą oceny skuteczności leczenia, pozwalając na ocenę aktywności metabolizmu radiofarmaceutyku w obszarze zainteresowania. Wymaga to analizy porównawczej skanów pierwotnych oraz wtórnych, czyli wykonanych przed i w trakcie leczenia. Akwizycja PET/CT pozwala nie tylko ocenić skuteczność leczenia w trakcie trwania choroby, ale także przeprowadzić diagnostykę różnicową wznowy nowotworowej i tzw. choroby resztkowej [18]. Pojęcie choroby resztkowej odnosi się do ograniczonej liczby komórek nowotworowych, które mogą pozostawać w ciele chorych po zakończeniu terapii. Oznacza to, że choroba trwa i niezbędna jest kontynuacja leczenia lub jego modyfikacja [19].

Zarówno wskazanie choroby resztkowej, jak i wykrycie wznowy nowotworowej jest niezwykle istotne i wymaga złożonej, precyzyjnej diagnostyki. W przypadku raka jajnika, leczenie jest niezwykle trudne, a ryzyko wznowy – wysokie. Dobór odpowiedniej metody diagnostycznej służącej wykryciu nawrotu choroby jest zatem bardzo ważny. Jest bardzo ważny. Czulość i swoistość badania ^{18}F -FDG PET/CT w ocenie wznowy raka jajnika wynoszą odpowiednio 88% i 89%, co oznacza wysoką użyteczność badania w wykrywaniu wznowy nowotworowej, przekraczającą czulość i swoistość innych dostępnych technik obrazowych (np. USG). [20-23].

Dyskusja

Badanie PET/CT z użyciem radiofarmaceutyku ^{18}F -FDG jest jednym z najczęściej wykorzystywanych akwizycji w diagnostyce onkologicznej. Radiofarmaceutyk ^{18}F -FDG pozwala wskazać obszary o podwyższonej aktywności metabolizmu glukozy, towarzyszącej rozwojowi większości guzów złośliwych. Badanie PET/CT cechują możliwość oceny metabolicznej i morfologicznej w trakcie jednej akwizycji oraz wysoka czulość i swoistość metody w ocenie szeregu jednostek chorobowych, w tym: raka jajnika. Technika ta umożliwia ewaluację znacznej powierzchni ciała chorego pod kątem obecności zmiany miejscowej (guza *in situ*), jak również: zaawansowania węzłowego czy obecności przerzutów odległych w narządach miękkich i układzie kostnym [7,24]. Rozdzielczość metody na poziomie 4-5 milimetrów (mm) jest zwykle wystarczająca w przypadku oceny guzów jajnika i towarzyszącego chorobie rozsiewu do otrzewnej (tzw. wszczepy otrzewnowe), których obecność decyduje o przebiegu leczenia (radykałne lub paliatywne).

Ograniczeniem metody jest nieswoisty charakter radiofarmaceutyku ^{18}F -FDG, co może skutkować wynikami fałszywie dodatnimi lub fałszywie ujemnymi (wzrost utylizacji obserwowany jest także np. w obszarze pooperacyjnym). Ograniczenia w stosowaniu radiofarmaceutyku ^{18}F -FDG skutkują koniecznością zachowania odstępu czasowego od momentu zakończenia terapii czy przeprowadzenia interwencji chirurgicznej (ok. 8. tygodni) [24].

Wnioski

Technika PET/CT, szczególnie z użyciem radiofarmaceutyku ^{18}F -FDG, znajduje szerokie zastosowanie w diagnostyce guzów jajnika. Umożliwia detekcję ogniska pierwotnego, precyzyjne określenie stopnia zaawansowania węzłowego choroby, a także ocenę skuteczności leczenia, włącznie z diagnostyką różnicową choroby resztkowej i wznowy nowotworowej.

Konflikt Interesu

Nie występuje / None

Etyka / Ethics

Wszystkie treści, które zostały przedstawione w artykule, są zgodne z ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych oraz wytycznymi Deklaracji Helsińskiej i dyrektywami Unii Europejskiej (UE).

Piśmiennictwo

- [1] Ferlay J, Ervik M, Lam F, Laversanne M, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F (2024). Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer.
- [2] Wojciechowska U, Barańska K, Miklewska M, Didkowska JA. Cancer incidence and mortality in Poland in 2020. *Nowotwory. Journal of Oncology* 2023;73(3):129-145.
- [3] Nebgen DR, Lu KH, Bast RC Jr. Novel Approaches to Ovarian Cancer Screening. *Curr Oncol Rep.* 2019 Jul 26;21(8):75. doi: 10.1007/s11912-019-0816-0. PMID: 31346778; PMCID: PMC6662655.
- [4] Ali AT, Al-Ani O, Al-Ani F. Epidemiology and risk factors for ovarian cancer. *Prz Menopauzalny.* 2023 Jun;22(2):93-104. doi: 10.5114/pm.2023.128661. Epub 2023 Jun 14. PMID: 37674925; PMCID: PMC10477765.
- [5] Doubeni CA, Doubeni AR, Myers AE. Diagnosis and Management of Ovarian Cancer. *Am Fam Physician.* 2016 Jun 1;93(11):937-44. PMID: 27281838.
- [6] Stewart C, Ralyea C, Lockwood S. Ovarian Cancer: An Integrated Review. *Semin Oncol Nurs.* 2019 Apr;35(2):151-156. doi: 10.1016/j.soncn.2019.02.001. Epub 2019 Mar 11. PMID: 30867104.
- [7] Engbersen MP, Van Driel W, Lambregts D, Lahaye M. The role of CT, PET-CT, and MRI in ovarian cancer. *Br J Radiol.* 2021 Sep 1;94(1125):20210117. doi: 10.1259/bjr.20210117. PMID: 34415198; PMCID: PMC9327775.
- [8] O'Connor OJ, Prakash P, Cronin CG, McDermott S, Blake MA. PET/CT in the imaging of ovarian Cancer. *Front Biosci (Elite Ed).* 2013 Jan 1;5(1):141-53. doi: 10.2741/e603. PMID: 23276977.
- [9] Chou HH, Chen CY, Liu FY, Lin G, Wang CC, Yang LY, Chen MY, Pan YB, Wu RC, Yen TC, Chang TC, Lai CH. Positron emission tomography in the management of documented or suspected recurrent ovarian cancer. *J Formos Med Assoc.* 2017 Nov;116(11):869-879. doi: 10.1016/j.jfma.2016.12.007. Epub 2017 Jan 11. PMID: 28089190.
- [10] Sambasivan S. Epithelial ovarian cancer: Review article. *Cancer Treat Res Commun.* 2022;33:100629. doi: 10.1016/j.ctarc.2022.100629. Epub 2022 Sep 8. PMID: 36127285.
- [11] Berek JS, Matias-Guiu X, Creutzberg C, Fotopoulou C, Gaffney D, Kehoe S, Lindemann K, Mutch D, Concin N; Endometrial Cancer Staging Subcommittee, FIGO Women's Cancer Committee. FIGO staging of endometrial cancer: 2023. *Int J Gynaecol Obstet.* 2023 Aug;162(2):383-394. doi: 10.1002/ijgo.14923. Epub 2023 Jun

20. Erratum in: *Int J Gynaecol Obstet*. 2023 Oct 6. doi: 10.1002/ijgo.15193. PMID: 37337978.

[12] Kosinska M, Misiewicz P, Kalita K, Fijuth J, Foks M, Kuncman L, Gottwald L. The value of [18F]FDG PET/CT examination in the detection and differentiation of recurrent ovarian cancer. *Nucl Med Rev Cent East Eur*. 2023;26(0):98-105. doi: 10.5603/NMR.2023.0013. PMID: 37525539.

[13] Castellani F, Nganga EC, Dumas L, Banerjee S, Rockall AG. Imaging in the pre-operative staging of ovarian cancer. *Abdom Radiol (NY)*. 2019 Feb;44(2):685-696. doi: 10.1007/s00261-018-1779-6. PMID: 30229424.

[14] O'Shea AS. Clinical Staging of Ovarian Cancer. *Methods Mol Biol*. 2022;2424:3-10. doi: 10.1007/978-1-0716-1956-8_1. PMID: 34918284.

[15] Harter P, Heitz F, Ataseven B, Schneider S, Baert T, Prader S, du Bois A. How to manage lymph nodes in ovarian cancer. *Cancer*. 2019 Dec 15;125 Suppl 24:4573-4577. doi: 10.1002/cncr.32514. PMID: 31967675.

[16] Ebrahimi S, Lundström E, Batasin SJ, Hedlund E, Stålberg K, Ehman EC, Sheth VR, Iranpour N, Loubrie S, Schlein A, Rakow-Penner R. Application of PET/MRI in Gynecologic Malignancies. *Cancers (Basel)*. 2024 Apr 12;16(8):1478. doi: 10.3390/cancers16081478. PMID: 38672560; PMCID: PMC11048306.

[17] Tsuyoshi H, Tsujikawa T, Yamada S, Okazawa H, Yoshida Y. Diagnostic value of [18F]FDG PET/MRI for staging in patients with ovarian cancer. *EJNMMI Res*. 2020 Oct 2;10(1):117. doi: 10.1186/s13550-020-00712-3. PMID: 33006685; PMCID: PMC7532239.

[18] Caobelli F, Alongi P, Evangelista L, Picchio M, Saladini G, Rensi M, Geatti O, Castello A, Laghai I, Popescu CE, Dolci C, Crivellaro C, Seghezzi S, Kirienko M, De Biasi V, Cocciolillo F, Quartuccio N; Young AIMN Working Group. Predictive value of (18)F-FDG PET/CT in restaging patients affected by ovarian carcinoma: a multicentre study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016 Mar;43(3):404-13. doi: 10.1007/s00259-015-3184-5. Epub 2015 Sep 18. PMID: 26381775.

[19] Greer A, Gockley A, Manning-Geist B, Melamed A, Sisodia RC, Berkowitz R, Horowitz N, Del Carmen M, Growdon WB, Worley M Jr. Impact of residual disease at interval debulking surgery on platinum resistance and patterns of recurrence for advanced-stage ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2021 Oct;31(10):1341-1347. doi: 10.1136/ijgc-2020-001505. Epub 2021 Aug 24. PMID: 34429355.

[20] Wang X, Yang L, Wang Y. Meta-analysis of the diagnostic value of 18F-FDG PET/CT in the recurrence of epithelial ovarian cancer. *Front Oncol*. 2022 Nov 7;12:1003465. doi: 10.3389/fonc.2022.1003465. PMID: 36419900; PMCID: PMC9676502.

[21] Chou HH, Chen CY, Liu FY, Lin G, Wang CC, Yang LY, Chen MY, Pan YB, Wu RC, Yen TC, Chang TC, Lai CH. Positron emission tomography in the management of documented or suspected recurrent ovarian cancer. *J Formos Med Assoc*. 2017 Nov;116(11):869-879. doi: 10.1016/j.jfma.2016.12.007. Epub 2017 Jan 11. PMID: 28089190.

[22] Marcus CS, Maxwell GL, Darcy KM, Hamilton CA, McGuire WP. Current approaches and challenges in managing and monitoring treatment response in ovarian

cancer. J Cancer. 2014 Jan 1;5(1):25-30. doi: 10.7150/jca.7810. PMID: 24396495; PMCID: PMC3881218.

[23] Rusu G, Achimaş-Cadariu P, Piciu A, Căinap SS, Căinap C, Piciu D. A Comparative Study between 18F-FDG PET/CT and Conventional Imaging in the Evaluation of Progressive Disease and Recurrence in Ovarian Carcinoma. Healthcare (Basel). 2021 Jun 3;9(6):666. doi: 10.3390/healthcare9060666. PMID: 34205173; PMCID: PMC8229870.

[24] Schwenck J, Sonanini D, Cotton JM, Rammensee HG, la Fougère C, Zender L, Pichler BJ. Advances in PET imaging of cancer. Nat Rev Cancer. 2023 Jul;23(7):474-490. doi: 10.1038/s41568-023-00576-4. Epub 2023 May 31. PMID: 37258875.