

На правах рукописи

НОСОВА

Юлия Витальевна

**ОПТИМИЗАЦИЯ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ
ЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ ЯИЧНИКОВ**

3.1.4. Акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2022

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные руководители:

кандидат медицинских наук

Хабас Григорий Николаевич

доктор медицинских наук, доцент

Солопова Алина Евгеньевна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук Давыдова Ирина Юрьевна - ведущий научный сотрудник лаборатории гинекологии государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы» (ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ)

доктор медицинских наук Антонова Ирина Борисовна - заведующая отделом профилактики, комплексной диагностики и лечения гинекологических заболеваний ФГБУ «Российский научный центр рентгенрадиологии» Минздрава России (ФГБУ "РНЦРР" Минздрава России).

Ведущая организация:

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» (ГБУЗ МО МОНИИАГ)

Защита состоится «20» сентября 2022 года в 13:00 часов на заседании диссертационного совета 21.1.022.01 на базе ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России по адресу 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России
<https://science.ncagp.ru/upfiles/pdf/NosovaUV-disser.pdf?1739485105>

Автореферат разослан « ____ » _____ 2022 г

Ученый секретарь

диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

Калинина Елена Анатольевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Своевременная диагностика опухолей женских половых органов до настоящего времени остается одной из важнейших проблем современной практической гинекологии. Вопросы диагностики и лечения опухолей яичников чрезвычайно актуальны в связи с ростом частоты данной патологии за последние 10 лет с 6%-11% до 19%-25% и увеличением заболеваемости раком яичников (РЯ), который выходит на первое место в структуре смертности среди онкогинекологических больных [Davydov M.I., Aksel' E.M., 2012].

Ни один из существующих биохимических алгоритмов ранней диагностики рака яичников по своей эффективности не сравнился с УЗИ, выполненным на аппарате экспертного уровня. Наглядным визуализационным методом первого уровня в диагностике является именно ультразвуковое исследование, дополненное цветовым доплеровским картированием. Этот метод, обладая высокой чувствительностью (от 88 до 100%), вместе с тем не однозначен по своей специфичности, колеблющейся в широком диапазоне (от 39% до 89%), в связи с высокой операторозависимостью данного исследования [Anthoulakis C., et al., 2014].

В тех случаях, когда ультразвук обнаруживает новообразование, которое нельзя уверенно охарактеризовать как окончательно доброкачественное или окончательно злокачественное, магнитно-резонансная (МР) томография может использоваться для дальнейшей оценки характеристик опухоли и считается нехирургическим золотым стандартом визуализации. В последние годы в клиническую практику активно внедряются современные функциональные МР-методики: диффузионные, перфузионные, которые в дополнение к традиционной МРТ позволяют производить также метаболический анализ выявленного новообразования, детально оценивать васкуляризацию и определять скорость диффузии

молекул воды, что дает клиницисту важную уточняющую информацию для дифференциальной диагностики опухолей [Давыдова И.Ю. Кузнецов В.В., et al., 2020]. Вопрос о сокращении времени обследования пациенток с подозрением на РЯ и включении динамической МРТ с КУ в протокол МР-исследования при ОЯ в настоящее время остаётся открытым. Для того чтобы решить поставленные задачи, необходимо оптимизировать подход к комплексной МРТ органов малого таза (МРТ ОМТ), а также разработать действенный алгоритм предоперационной диагностики.

Ранняя диагностика ОЯ затруднена из-за совокупности факторов, в связи с чем возникает значимое число врачебных ошибок в процессе диагностического поиска и лечения. Разработка алгоритма позволит решить вопросы с маршрутизацией, а также поможет в выборе тактики хирургического лечения на основании точной предоперационной дифференциальной диагностики, что позволит улучшить качество жизни и сохранить фертильность [Gasparov AS, Zhordania KI., et al., 2017].

Поэтому не вызывает сомнений необходимость систематизации обширных клинических знаний в отношении опухолей яичников, а также исследования сравнительных возможностей новых методов диагностики этих заболеваний и разработки наиболее приемлемых алгоритмов для более эффективного их выявления и лечения.

Цель исследования

Совершенствование методов дифференциальной диагностики эпителиальных опухолей яичников (ЭОЯ) для оптимизации тактики ведения пациенток.

Задачи исследования

1. Провести анализ несоответствия тактики ведения пациенток с опухолями яичников, впоследствии диагностированными как злокачественные.

2. Оценить диагностические возможности количественного определения конформационных, детоксикационных и транспортных свойств альбумина, сравнить информативность существующих лабораторных методов дифференциальной диагностики ЭОЯ (СА-125, HE-4, алгоритм ROMA) с результатами АТА-теста и проанализировать диагностическую значимость их комбинированного использования.
3. Оценить информативность системы стратификации рисков и обработки данных O-RADS MRI и диагностическую значимость мп-MPT с количественной оценкой перфузионных показателей и ИКД в предоперационной дифференциальной диагностике ЭОЯ. На основании полученных результатов разработать наиболее эффективные критерии, повышающие информативность O-RADS MRI. Провести корреляционный анализ взаимосвязи количественных визуализационных параметров (ИКД, K^{trans} , K_{ep} , V_e) с уровнями экспрессии маркеров пролиферации (Ki67) и опухолевой агрессии (p16, p53) в ЭОЯ.
4. Проанализировать информативность ИГХ-маркеров (PAX8, WT1, p53, ER, PR, p16, Ki67) и их сочетаний для установления гистотипа опухолей. На основании полученных данных разработать стандартизованную диагностическую панель.
5. Разработать модель прогнозирования степени злокачественности опухолей яичников и усовершенствовать алгоритм ведения пациенток с ЭОЯ.

Научная новизна

В рамках проведенного исследования впервые выполнен детальный анализ диагностических возможностей количественной оценки МР-перфузии в дифференциальной диагностике ЭОЯ, выявлен ряд закономерностей и определены границы различий, а также определена его роль в алгоритме обследования пациенток с этой нозологией.

В систему комплексного обследования гинекологических больных с новообразованиями яичников включен усовершенствованный алгоритм стратификации рисков O-RADS MRI, изучена его диагностическая точность и

прогностическая значимость. На основе разработанного интегрального алгоритма, включающего мп-МРТ с количественной оценкой перфузии, оптимизирована тактика ведения пациенток с учетом соблюдения маршрутизации, основных онкологических принципов, а также минимизации объема хирургического лечения и возможности сохранения фертильности.

Впервые использованы показатели конформационных свойств альбумина в качестве лабораторного метода дифференциальной диагностики ЭОЯ, рассмотрена их диагностическая эффективность в комплексе с ранее изученными сывороточными онкомаркерами. Определена роль и диагностическая ценность срочного интраоперационного морфологического исследования в сравнении с комплексным предоперационным неинвазивным обследованием, а также с расширенным гистологическим исследованием с использованием разработанной панели ИГХ-маркеров.

Оптимизирована ИГХ-панель и разработан диагностический протокол для установления гистотипа опухоли.

Проведен корреляционный анализ визуализационных маркеров с ИГХ-маркерами опухолевой агрессии. Усовершенствован и внедрен в клиническую практику алгоритм диагностики и маршрутизации пациенток с ЭОЯ.

Теоретическая и практическая значимость

Разработан и внедрен в клиническую практику комплексный алгоритм инструментальной, лабораторной и морфологической диагностики ЭОЯ, включающий методы предоперационной и интраоперационной диагностики, с целью последующего выбора персонализированной тактики ведения пациенток.

Детально изучены возможности ДКУ с применением расширенного перфузионного протокола и усовершенствованных протоколов мп-МРТ в дифференциальной диагностике ЭОЯ. Благодаря использованию в исследовании современных параметров мп-МРТ и усовершенствованию

модели стратификации рисков возросла диагностическая точность и воспроизводимость мп-МРТ у пациенток с ЭОЯ.

По итогам корреляционного анализа определена группа визуализационных маркеров, которая при дальнейшем изучении может быть использована в качестве предиктивных признаков опухолевой агрессии.

Результаты проведенного исследования позволили определить оптимальную маршрутизацию и сформировать практические рекомендации по алгоритму обследования и лечения пациенток с доброкачественными, пограничными и злокачественными опухолями яичников

Разработана и оптимизирована ИГХ-панель, позволяющая выделить наиболее информативные доминирующие ИГХ-маркеры для определения гистотипа опухоли, улучшающая выявляемость при снижении времени постановки диагноза, а также финансовых и ресурсных затрат.

Разработана и внедрена в клиническую практику оригинальная модель диагностического поиска, направленная на дифференциацию опухолей яичников и улучшение результатов лечения больных с учетом злокачественного потенциала выявленных опухолей, что приведет к уменьшению количества необоснованных интервенционных вмешательств с возможной потерей фертильности.

Полученный алгоритм может быть внедрен в практическую деятельность акушеров-гинекологов, онкологов и рентгенологов.

Положения, выносимые на защиту

1. Высокая частота несоответствия тактики ведения пациенток основному диагнозу (пограничные и злокачественные новообразования яичников) обусловлена отсутствием эффективной системы предоперационной стратификации риска злокачественности и, как следствие, адекватной маршрутизации. O-RADS MRI демонстрирует высокую эффективность и воспроизводимость, что позволяет рекомендовать классификатор O-RADS

- MRI в качестве рутинной системы оценки МР-изображений при ОЯ неопределенного потенциала злокачественности по данным УЗИ.
2. С целью повышения диагностической точности O-RADS MRI для IV категории пациенток рекомендуется проведение количественного анализа с расчетом ИКД и перфузионного параметра: K^{trans} . Выявленные корреляционные взаимосвязи между количественными визуализационными параметрами (ИКД, K^{trans} , K_{ep} , V_e) и уровнем экспрессии маркеров пролиферации (Ki67) и опухолевой агрессии (p16, p53) при дальнейшем изучении могут найти отражение в прогнозе заболевания.
 3. По результатам CHAID-анализа выявлена наиболее экономически оправданная и информативная панель ИГХ-маркеров (WT1, p53 и PR), на основании которой разработан стандартизованный ИГХ-алгоритм, позволяющий с вероятностью 91,7% установить гистотип злокачественных эпителиальных опухолей яичников.
 4. Разработанный алгоритм является эффективным инструментом поддержки принятия клинических решений при опухолях яичников с «неясным потенциалом злокачественности» по данным УЗИ.

Личный вклад автора

Автор принимала непосредственное участие в выборе темы исследования, разработке дизайна, определении целей и задач исследования, сборе материала, анализе актуальной российской и зарубежной литературы. Автор лично участвовал в обследовании, оперативном лечении больных, их послеоперационном ведении и реабилитации. Автором проведена систематизация материала и статистическая обработка полученных результатов с анализом диагностической эффективности разработанной интегральной модели. Автором опубликованы научные статьи по теме диссертационной работы в научных журналах, в том числе включенных в Перечень ВАК Минобрнауки России и индексируемых в базе данных Scopus, и тезисы в сборниках научных трудов.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно пунктам 3, 4 и 5 паспорта специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

Апробация результатов работы

Основные положения и результаты научного исследования изложены на XXI Всероссийский научно-образовательный форум «Мать и дитя» (Москва, 2020), XI Съезд онкологов России (Ярославль, 2021), постерные доклады в рамках III Форума онкологии и радиологии «FOR LIFE» (Москва, 2020) и 33 Европейского конгресса патологов (virtual, 2021).

Работа выполнена в рамках реализации гранта Президента РФ «Разработка алгоритмов диагностики и мониторинга лечения опухолей яичников на основе комплексного применения лучевых и лабораторных методов исследования» (МД-130.2019.7).

Диссертационная работа рассмотрена на межклинической конференции (07.11.2020) и на заседании апробационной комиссии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (16.11.2020).

Внедрение результатов исследования в практику

Степень достоверности результатов проведенного исследования определяется достаточным количеством обследованных пациентов (n=102) с применением современного диагностического оборудования и адекватных методов статистической обработки результатов.

Результаты диссертационной работы внедрены в клиничко-диагностическую работу НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова, а также используются в практике врачей отделения функциональной диагностики.

Полученные результаты исследования используются в материалах лекций, научно-образовательных школ и на образовательных конференциях.

По теме диссертационной работы опубликовано 10 научных работ, из них 5 входят в перечень рецензируемых журналов, рекомендуемых ВАК, Scopus.

Объем и структура диссертации

Работа изложена на 187 страницах печатного текста и состоит из 4 глав, введения, обзора литературы, описания материалов и методов, результатов исследования и их обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка использованной литературы, включающего 117 источников (22 — российских, 115 — иностранных) и 1 приложение. Работа иллюстрирована 41 таблицей, 6 диаграммами и 38 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Диссертационная работа выполнена на базе ФГБУ «НМИЦ АГП им академика В.И. Кулакова» МЗ РФ (директор - академик РАН, профессор, д.м.н. Г.Т. Сухих).

Исследование одобрено Этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ АГП им академика В.И. Кулакова» Минздрава России от 27.11.2018г.

Для выполнения поставленных задач в исследование было включено 133 пациентки с новообразованиями яичников неясного злокачественного потенциала по данным УЗИ, поступивших на лечение в отделение инновационной онкологии и гинекологии (руководитель – к.м.н. Г.Н. Хабас) Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова Министерства здравоохранения Российской Федерации за период 2018 – 2020 гг. Когортное исследование носило проспективный характер, набор пациенток осуществлялся согласно критериям включения/исключения.

С учетом поставленных в исследовании задач, все пациентки (n=102) были разделены на группы в соответствии с результатами окончательного гистологического исследования (согласно классификации ВОЗ 2013г)

I группа — 26 пациенток с доброкачественными опухолями яичников (ДОЯ)

II группа — 24 пациентки с пограничными опухолями яичников (ПОЯ)

III группа — 52 пациентки со злокачественными опухолями яичников (ЗОЯ)

IV группа — норма

Также в рамках исследования был проведен ретроспективный анализ диагностической эффективности системы стратификации рисков O-RADS MR, включающий 118 пациенток с опухолями яичников, проходивших обследование и лечение в хирургических отделениях ФГБУ «НМИЦ АГП им академика В.И. Кулакова» МЗ РФ.

Для решения второй задачи проведено одномоментное наблюдательное исследование, в котором были проанализированы медицинские карты 34 пациенток с ПОЯ и ЗОЯ, прооперированных в гинекологических отделениях стационаров общего профиля с последующим лечением в отделении инновационной онкологии и гинекологии ФГБУ «НМИЦ АГП им академика В.И. Кулакова» МЗ РФ.

Все пациентки подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Перечень обследований всех пациентов, включенных в исследование, был выполнен согласно Приказу МЗ РФ от 20.10.20 № 1130н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий).

Данные об объеме проведенных обследований представлены в таблице 1, из которой видно, что всем пациентам проводилось клиническое обследование, согласно стандартам оказания медицинской помощи,

гинекологический осмотр, определение онкомаркеров (СА125, HE4, индекс ROMA), а также МРТ-исследование (нативное + МРТ ДКУ), из них комплексное МР-исследование с расчетом перфузионных параметров (K^{trans} , K_{ep} , and V_e) выполнено 64 пациенткам (62,75%).

Таблица 1. Краткая характеристика объема использованных методов исследования

Методы исследования	Количество	
	Абс.	%
Клиническое обследование	102	100
Гинекологический осмотр (бимануальное ректовагинальное исследование)	102	100
Ультразвуковое исследование трансвагинальное и трансабдоминальное	102	100
Магнитно-резонансное исследование:		
• Нативное, ДВ-МРТ и МРТ с внутривенным контрастированием	102	100
• постпроцессинговая обработка с количественным анализом перфузионных параметров (K^{trans} , K_{ep} , V_e)	64	62,75
Исследование онкомаркеров:		
СА 125, HE4, индекс ROMA	102	100
Морфологическое исследование:		
• гистологическое исследование послеоперационного материала	102	100
• СИМД	77	75,5
«Альбутран-М»	56	54,9
Иммуногистохимическое исследование	87	85,3

Результаты исследования и их обсуждение

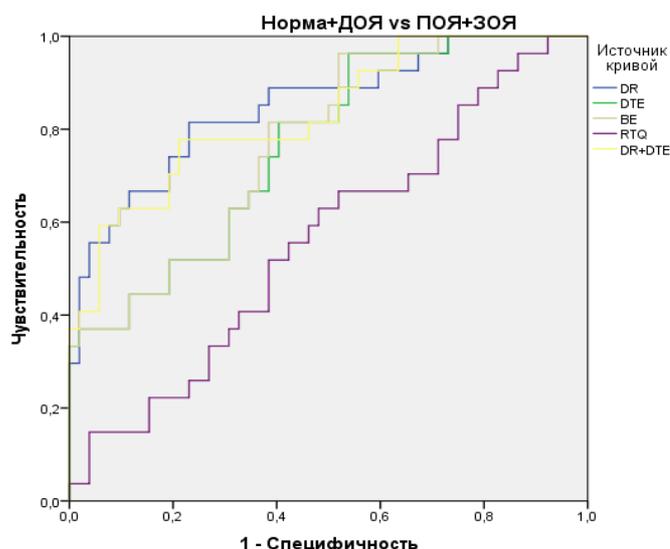
Были проанализированы анамнестические и клинико-лабораторные данные пациенток, включенных в исследование. Средний возраст пациенток был сопоставим в группах ДОЯ и ПОЯ ($44,6 \pm 15,9$ и $38,0 \pm 11,3$, соответственно)

и достоверно отличался в группе ЗОЯ ($50,7 \pm 12,0$), $p=0,0004$, что соответствует данным крупнейших популяционных исследований. У всех участвующих в исследовании пациенток отмечался женский тип телосложения с правильным развитием вторичных половых признаков. Среднее значение индекса массы тела (ИМТ) пациенток в группе ДОЯ составило $25,7 \pm 3,9$ кг/м², в группе ПОЯ - $25,1 \pm 5,0$ кг/м², а в группе ЗОЯ - $26,8 \pm 6,1$ кг/м², что является нормальным значением ИМТ и статистически не различалось ($p=0,498$).

При анализе параметров функциональной активности альбумина сыворотки крови больных групп ДОЯ, ЗОЯ, ПОЯ, а также женщин контрольной группы выявлено достоверное снижение показателей конформационных (DR) и детоксикационных (DTE) свойств молекулы альбумина у пациенток из группы ЗОЯ. Наиболее информативным параметром в дифференциальной диагностике ЭОЯ является показатель конформационных изменений молекулы альбумина (DR). Интегральная информативность теста (AUC - область под ROC-кривой) в диагностике злокачественных опухолей яичников составляет 0,850 (85%). Оптимальное значение cut-off равно 1,45. При этом тест имеет чувствительность SE=81,5% и специфичность SP=76,9%, ДИ 0,758-0,942, $p<0,0001$ (рис.1). Диагностическая точность теста составляет 78,5%. Одновременное использование показателе DR и DTE (числовой показатель дезинтаксикационных свойств молекулы альбумина) не продемонстрировало существенных преимуществ (AUC=0,832, $p<0,0001$).

Таблица 2. Описательная статистика показателей АТА-теста (DR, DTE, BE, RTQ) в обследованных группах пациентов

	<i>Норма</i> (n = 38)	<i>ДОЯ</i> (n = 14)	<i>ПОЯ</i> (n = 14)	<i>ЗОЯ</i> (n = 18)	<i>p-value</i>
DR	2,3 ± 1,1	1,6 ± 0,8	1,2 ± 0,6¹	1,0 ± 0,5¹	<0,0001
DTE	134,9 ± 37,8	100,6 ± 34,7¹	98,7 ± 34,6¹	77,5 ± 34,1	<0,0001
BE	122,8 ± 25,1	108,3 ± 40,8	98,0 ± 22,3	83,5 ± 24,6¹	<0,0001
RTQ	77,4 ± 11,1	80,8 ± 16,4	79,3 ± 11,8	73,6 ± 14,6	0,1469



Параметры	AUC
DR	,850
DTE	,765
BE	,771
RTQ	,561
DR+DTE	,832

Рис. 1. ROC-кривые показателей АГА-теста при дифференциальной диагностике ЭОЯ

Кривые накопления контрастного препарата (КП) – ТИС-кривые

Анализ типов кривых (табл. 3) показал, что более чем в трети случаев (независимо от злокачественного потенциала опухоли) наблюдался II (промежуточный) тип накопления КП. Исходя из этого можно сделать вывод о том, что изолированное использование данного метода с целью дифференциальной диагностики ОЯ нецелесообразно в связи с низкой информативностью.

Таблица 3. Распределение типов кривых накопления КП в зависимости от злокачественного потенциала опухоли

Тип кривой интенсивности сигнала от времени (ТИС)	ДОЯ (n = 24)	ПОЯ (n = 23)	ЗОЯ (n = 50)	p-value
I тип ТИС-кривой	17 (70,8%)	1 (4,3%) ¹	2 (4,0%) ¹	<0,0001
II тип ТИС-кривой	7 (29,2%)	17 (73,9%) ^{1,3}	14 (28,0%)	0,0005
III тип ТИС-кривой	0	5 (21,8%) ¹	34 (68,0%) ^{1,2}	<0,0001

¹ – выявлены статистически значимые различия с группой ДОЯ.

² – выявлены статистически значимые различия с группой ПОЯ.

³ – выявлены статистически значимые различия с группой ЗОЯ.

Результаты O-RADS MRI

Среди 20 пациенток с O-RADS-III 18 (90%) имели доброкачественную опухоль, у 1 (5%) пациентки обнаружена пограничная опухоль и у еще 1 (5%) - серозная аденокарцинома низкой степени злокачественности. Среди 32 женщин с O-RADS-IV - 7 женщин (21,9%) имели доброкачественные опухоли, 17 (53,1%) имели пограничные опухоли яичников, а злокачественные обнаружены у 8 пациенток (25%), при этом 4 из них были серозными карциномами высокой степени злокачественности (HGSC), а оставшиеся 4 – высокодифференцированными серозными карциномами яичников (LGSC). Среди 46 пациенток, у которых выявлено O-RADS-V, ни в одном из случаев не было верифицирована ДОЯ, ПОЯ было обнаружено в 6 случаях (13%), в подавляющем большинстве случаев диагностирована ЗОЯ – 40 пациенток (87%). Наибольший клинический интерес представила категория O-RADS IV и V. В нашем исследовании оценка IV и IV в прогнозировании злокачественности опухоли продемонстрировала чувствительность 97,3% при специфичности 73,1% и диагностической точности 90,9% (AUC=0,938). Распространенность новообразований, которые не были определены на МРТ (O-RADS-IV) составила 34 пациентки (33,3%). Используя оценку O-RADS MRI, наше исследование продемонстрировало, что даже при сонографически неопределенных образованиях, поражение с оценкой II и III имеют крайне низкий риск злокачественности, таким образом, у этой группы пациенток следует рассмотреть вопрос о минимально инвазивном или (ультра)консервативном хирургическом лечении или выжидательной тактике. Такая высокоэффективная система клинической оценки может стать основой для разработки инструментов поддержки принятия решений и позволит с большей уверенностью рекомендовать в ряде случаев динамическое наблюдение, а в других - отдавать предпочтения органосохраняющим операциям с сохранением фертильности у молодых пациенток при ранней стадии заболевания и в случаях пограничных опухолей.

По результатам O-RADS MR в дальнейшем нами была выделена группа опухолей (62,75%), для которой на втором этапе была проведена количественная МР-оценка для более точного определения их потенциала злокачественности (ИКД_{солид}, K^{trans}, K_{ep} и V_e).

Количественная МР-оценка показателей перфузии и ИКД

Средние значения измеряемого коэффициента диффузии (ИКД_{солид}, ADC_s) в солидном компоненте злокачественных новообразований были достоверно ниже соответствующих значений у пограничных и доброкачественных опухолей яичников (0,826 (0,7-0,9) x10⁻³ мм²/с против 1,067 (1,0-1,2) и 1,277 (1,2-1,4) x10⁻³ мм²/с, соответственно, что показало статистически значимую разницу (p<0,0001), интервалы значений не пересекались (табл. 4).

Таблица 4. Количественные показатели ИКД и отношение ИКД в моче и в ткани опухоли в группах пациенток с ЭОЯ

Параметры	ДОЯ (n=26)	ПОЯ(n=24)	ЗОЯ (n=52)	p-value
<i>ИКД_{солид} (мм²/с)</i>	1,277 (1,2-1,4)	1,067 (1,0-1,2)	0,826 (0,7-0,9) ^{1,2}	<0,0001

Результаты ROC-анализа показывают, что значение ИКД <1,135 x10⁻³ мм²/с может стать оптимальным порогом для дифференциальной диагностики ЗОЯ с SE=85%, SP=87,5%, диагностической точностью – 85,7% и AUC=0,909 (табл. 6).

Детальный анализ количественных перфузионных параметров K^{trans}, K_{ep} и V_e продемонстрировал, что с увеличением степени злокачественности опухоли отмечается повышение всех исследуемых перфузионных параметров: так наиболее высокие значения K^{trans}, K_{ep} и V_e выявлены в ЗОЯ (0,39 (0,36-0,50), 0,25 (0,230-0,270) и 0,22 (0,210-0,240), соответственно), наиболее низкие – в ДОЯ (0,2 (0,16-0,22), 0,016 (0,016-0,051) и 0,1 (0,060-0,130), соответственно) (табл. 5). Также нами получены статистически достоверные различия в значениях показателей перфузии между ПОЯ vs ДОЯ и ПОЯ vs ЗОЯ, что, на

основании полученных результатов, позволяет в рамках предоперационной диагностики влиять в дальнейшем на тактику лечения и маршрутизацию пациенток этой группы.

Таблица 5. Количественные показатели МР-перфузии в группах пациенток с ЭОЯ

Показатели	ДОЯ (n=19)	ПОЯ(n=19)	ЗОЯ (n=26)	p-value
$K^{trans} (min^{-1})$	0,2 (0,16-0,22)	0,29 (0,23-0,36) ¹	0,39 (0,36-0,50) ^{1,2}	<0,001
$K_{ep} (min^{-1})$	0,016 (0,016-0,051)	0,2 (0,051-0,240) ¹	0,25 (0,230-0,270) ^{1,2}	<0,001
V_e	0,1 (0,060-0,130)	0,195 (0,128-0,220) ¹	0,22 (0,210-0,240) ^{1,2}	<0,001

¹ – выявлены статистически значимые различия с группой ДОЯ.

² – выявлены статистически значимые различия с группой ПОЯ.

Для оценки диагностической эффективности количественных показателей (ИКД_{солид}, K^{trans} , K_{ep} , V_e) на этом этапе была создана модель логистической регрессии с последующим ROC-анализом. За «золотой стандарт» диагностики во всех случаях принято окончательное гистологическое исследование.

Наиболее информативным предикторным показателем в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных новообразований яичников (с SE=88,9% и SP=94,7%, cut off=0,245 и AUC=0,929) является K^{trans} . По своей диагностической эффективности он превзошел комбинированное использование $K_{ep}+V_e$ и одновременное использование всех 3-х параметров ($K^{trans}+K_{ep}+V_e$) (87,5% в обеих моделях, при AUC=0,931 и 0,926 соответственно) (табл. 6).

Таблица 6. Показатели диагностической эффективности мп-МРТ в диагностике пограничных и злокачественных ЭОЯ

	Чувствительность	Специфичность	PPV	NPV	Точность	Cut off	AUC
K^{trans}	88,9%	94,7%	97,6%	78,3%	90,6%	0,245	0,929
K_{ep}	86,7%	94,7%	97,5%	75%	89,1%	0,175	0,934
V_e	88,9%	84,2%	93%	76,2%	87,5%	0,140	0,919
$K^{trans}+K_{ep}+V_e$	84,4%	94,7%	97,4%	72%	87,5%	0,631	0,926

$K_{ep}+V_e$	86,7%	89,5%	95,1%	73,9%	87,5%	0,617	0,931
ADCs (mm^2/s)	85,1%	87,5%	95,5%	65,6%	85,7%	1,135	0,909
K^{trans+} ADCs	91,1%	94,7%	97,6%	81,8%	92,2%	0,534	0,956

PPV: positive predictive value; NPV: negative predictive value; ADC: apparent diffusion coefficient; K^{trans} : volume transfer coefficient, K_{ep} : rate constant, V_e : interstitial volume

Исходя из задач исследования помимо стандартного окончательного патоморфологического исследования выполнялось иммуногистохимическое (87 удаленных препаратов в ходе операций по поводу опухолей яичников).

По результатам CHAID (Chi Automatic Interaction Detection) анализа для дифференциальной диагностики ЭОЯ модель использовала 2 ИГХ-маркера: маркер клеточной пролиферации Ki67 и фактор транскрипции PAX8. Высокая пролиферативная активность Ki67 (более 50%) с вероятностью 90,9% свидетельствовала о злокачественном потенциале опухоли, тогда как в 92% ДОЯ отмечалась его низкая активность (менее 20%). Для последующего разделения использовалась экспрессия PAX8, что повысило диагностику ДОЯ до 100%, а также определило пограничный потенциал злокачественности в 83,3% опухолей.

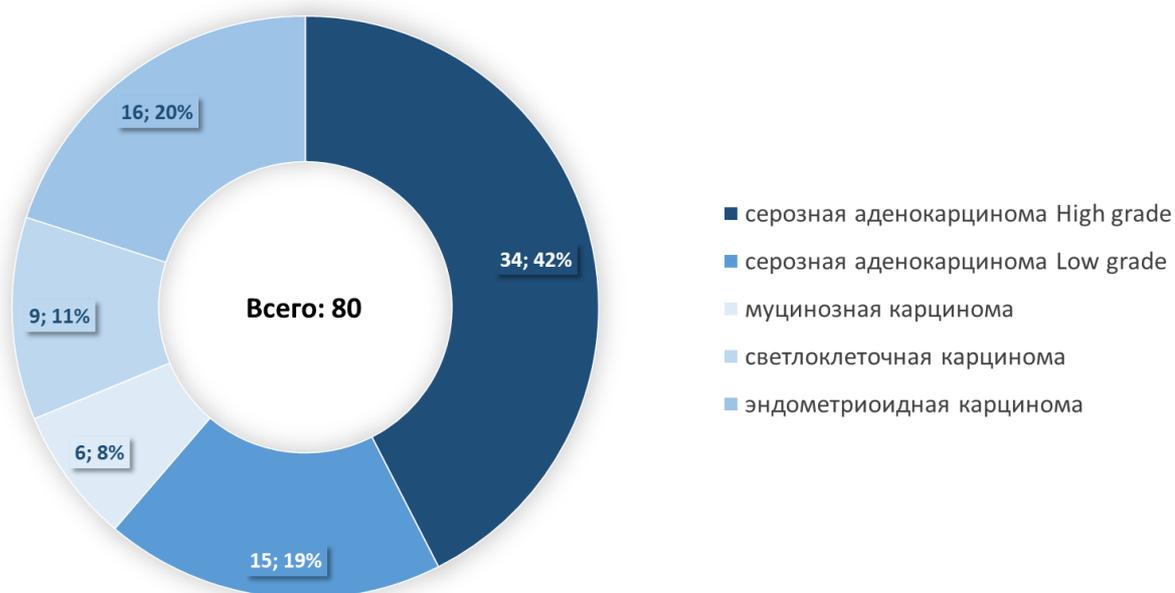


Рис. 2. Диаграмма распределения ЭОЯ по гистотипам согласно результатам ИГХ-исследования.

Таблица 7. Сравнение экспрессии ИГХ-маркеров в злокачественных опухолях яичников в зависимости от гистотипа

PAX8	HGSC (n = 30)	LGSC (n = 12)	MC (n = 6) ¹	CCC (n = 8) ¹	EOC (n = 15) ¹	p-value*
Отрицательная	0	2 (16,7%)	4 (66,7%)	5 (62,5%)	9 (60,0%)	<0,0001
Положительная	30 (100%)	10 (83,3%)	2 (33,3%)	3 (37,5%)	6 (40,0%)	

¹ – выявлены статистически значимые различия с группой 1.

WT1	HGSC (n = 30)	LGSC (n = 12)	MC (n = 6) ¹	CCC (n = 9) ^{1,2}	EOC (n = 16) ^{1,2}	p-value
Отрицательная	0	0	4 (66,7%)	9 (100,0%)	16 (100,0%)	<0,0001
Умеренная	22 (73,7%)	10 (83,3%)	2 (33,3%)	0	0	
Выраженная	8 (26,7%)	2 (16,7%)	0	0	0	

¹ – выявлены статистически значимые различия с группой 1.

² – выявлены статистически значимые различия с группой 2.

p53	HGSC (n = 30)	LGSC (n = 12) ¹	MC (n = 6) ¹	CCC (n = 9) ¹	EOC (n = 15) ¹	p-value
Wild type	0	11 (91,7%)	5 (83,3%)	5 (55,6%)	14 (93,3%)	<0,0001
Mutant type	7 (23,3%)	1 (8,3%)	1 (16,7%)	2 (22,2%)	1 (6,7%)	
Аномальная оверэкспрессия	23 (76,7%)	0	0	2 (22,2%)	0	

¹ – выявлены статистически значимые различия с группой 1.

ER	Группа 1 (n = 31)	LGSC (n = 12)	MC (n = 6) ⁵	CCC (n = 9) ⁵	EOC (n = 16)	p-value
Отрицательная	2 (6,5%)	1 (8,3%)	5 (83,3%)	7 (77,8%)	0	0,0014
Слабоположительная	6 (19,3%)	2 (16,7%)	0	0	2 (12,5%)	
Положительная	13 (41,9%)	3 (25,0%)	0	0	6 (37,5%)	
Выраженная (сильно положительная)	10 (32,3%)	6 (50,0%)	1 (16,7%)	2 (22,2%)	8 (50,0%)	

⁵ – выявлены статистически значимые различия с группой 5.

PR	HGSC (n = 31) ⁵	LGSC (n = 12)	MC (n = 6) ⁵	CCC (n = 9) ⁵	EOC (n = 16)	p-value
Отрицательная	18 (58,1%)	7 (58,3%)	5 (83,3%)	9 (100%)	2 (12,5%)	<0,0001
Слабоположительная	5 (16,1%)	0	0	0	2 (12,5%)	
Положительная	7 (22,6%)	3 (25,0%)	0	0	5 (31,25%)	
Выраженная (сильно положительная)	1 (3,2%)	2 (16,7%)	1 (16,7%)	0	7 (43,75%)	

⁵ – выявлены статистически значимые различия с группой 5.

p16	HGSC (n = 34)	LGSC (n = 15) ¹	MC (n = 6) ¹	CCC (n = 9) ¹	EOC (n = 16) ¹	p-value
Отрицательная	3 (8,8%)	0	2 (33,3%)	0	0	<0,0001
Очаговая	7 (20,6%)	15 (100%)	4 (66,7%)	9 (100%)	13 (81,3%)	
block-type (3 балла, >75%)	24 (70,6%)	0	0	0	3 (18,7%)	

¹ – выявлены статистически значимые различия с группой 1.

Ki-67	HGSC (n = 30) ²	LGSC (n = 12)	MC (n = 6)	CCC (n = 8) ²	EOC (n = 16)	p-value
-------	-------------------------------	------------------	---------------	-----------------------------	-----------------	---------

Низкая пролиферативная активность	1 (3,3%)	9 (75,0%)	0	0	2 (12,5%)	<0,0001
Умеренная пролиферативная активность	5 (16,7%)	0	4 (66,7%)	0	5 (31,25%)	
Высокая пролиферативная активность	24 (80,0%)	3 (25,0%)	2 (33,3%)	8 (100%)	9 (56,25%)	

² – выявлены статистически значимые различия с группой 2.

CHAID анализ привел к созданию иерархического дерева решений на основе панели с 3-я ИГХ-маркерами, состоящей из WT1, p53 и PR, для типирования ЭОЯ с общей точностью 91,7%. При использовании этой панели с 3 маркерами, как продемонстрировано на рисунке, видно что комбинация экспрессия WT1 с аномальным окрашиванием p53 высокоспецифична для серозных карцином высокой степени злокачественности (HGSC) – 97%, и только 1 случай с другим гистологическим типом (LGSC) демонстрирует этот профиль, как видно в узле 5. Комбинация экспрессии WT1 с диким типом окрашивания p53 (wild type) чувствительно к серозным карциномам низкой степени злокачественности (LGSC) – 85,7%, и только 1 случай муцинозной карциномы яичников (MC) показывает тот же ИГХ-профиль (узел 6 на рис. 3). При отсутствии экспрессии WT1 для первого разделения используется уровень экспрессии прогестероновых рецепторов (PR). При этом высокий уровень экспрессии PR позволяет дифференцировать эндометриоидную карциному яичников (EC) в 91,7% случаев и лишь 1 случай MC (узел 4), однако если для второго разделения использовать маркер p53, то это позволит повысить чувствительность до 100% (узел 8). Если же экспрессии PR не было обнаружено, то с вероятностью 75% это соответствует светлоклеточному типу опухоли (CCC). Обращает на себя внимание то, что не представлено высокоинформативного маркера для дифференциации муцинозных карцином яичника, что может быть связано с низким числом пациенток (n=6) с этим иммуногистотипом опухоли в исследовании и его редкой встречаемостью, а также с необходимостью поиска других, выходящих за рамки выбранной панели, маркеров. Но по данным анализа имеющихся образцов можно сказать,

что эту группу опухолей отличает отсутствие экспрессии WT1, а также отсутствие экспрессии стероидных рецепторов.

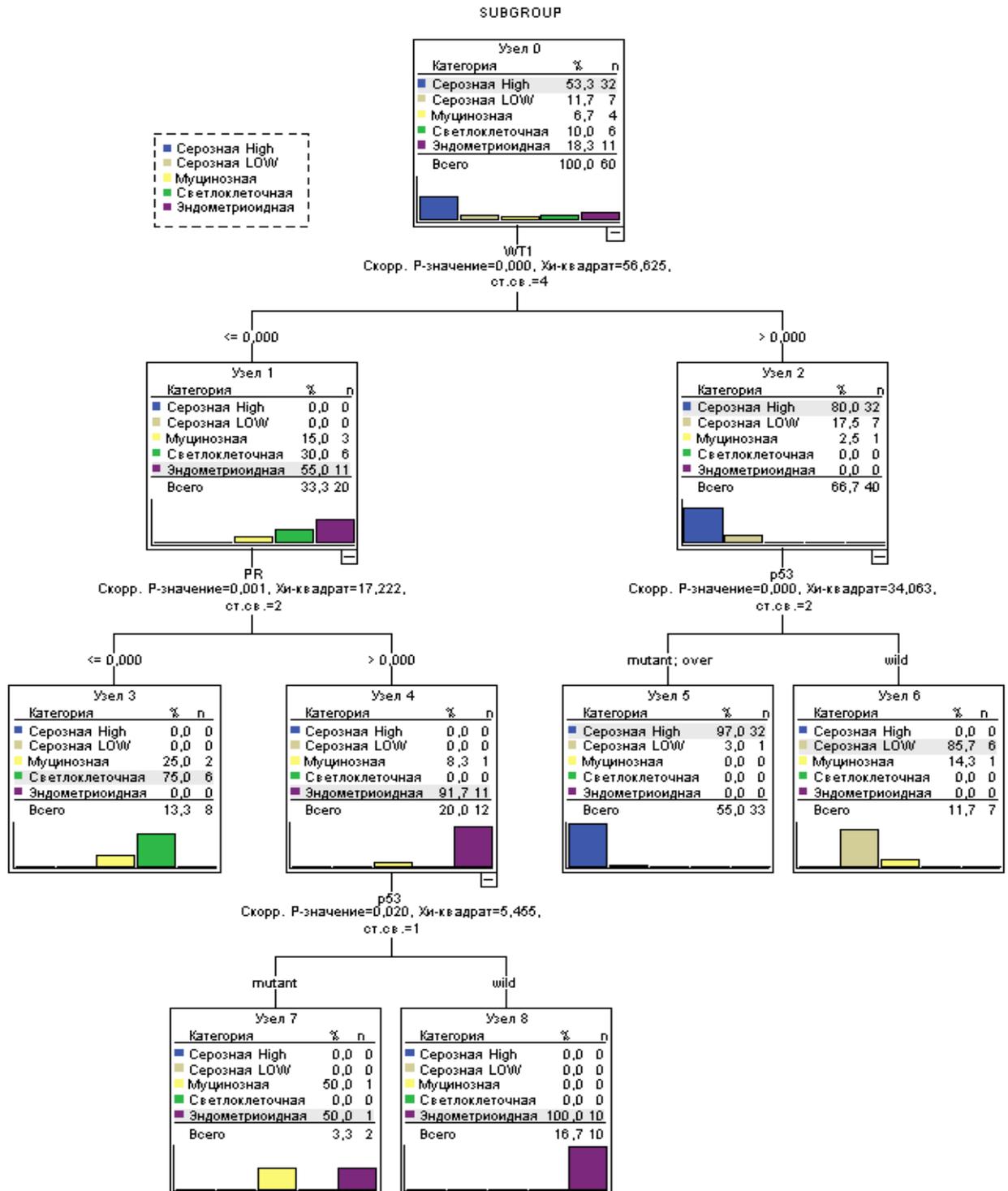


Рис. 3. Схематическое изображение алгоритма иммуногистохимической дифференциальной диагностики гистотипа ЗОЯ, основанный на обнаружении экспрессии 4 ИГХ-маркеров методом CHAID-анализа

В рамках исследования была предпринята попытка установить корреляционную зависимость между ИГХ-маркерами опухолевой агрессии и визуализационными маркерами (ИКД, K^{trans} , K_{ep} и V_e) (рис. 4).

Полученные корреляционные взаимосвязи Ki-67, p16, p23 и СА-125 со всеми исследуемыми параметрами оказались статистически значимыми ($p < 0,01$). Умеренно сильная отрицательная корреляция (r_1) Ki-67, p16 и СА-125 была выявлена со значениями ИКД в ткани опухоли (ADC_{solid}) и умеренно сильная положительная (r_2) – с уравновешенным отношением ИКД в моче к ИКД в ткани опухоли (ADC_u/ADC_{solid}) ($r_1 = -0,678, -0,554$ и $-0,525$ и $r_2 = 0,66, 0,53$ и $0,52$ соответственно; $p < 0,0001$).

Статистически значимая слабая отрицательная корреляционная связь обнаружена между маркером апоптоза p53 и ИКД ($r = -0,4$; $p < 0,0001$).

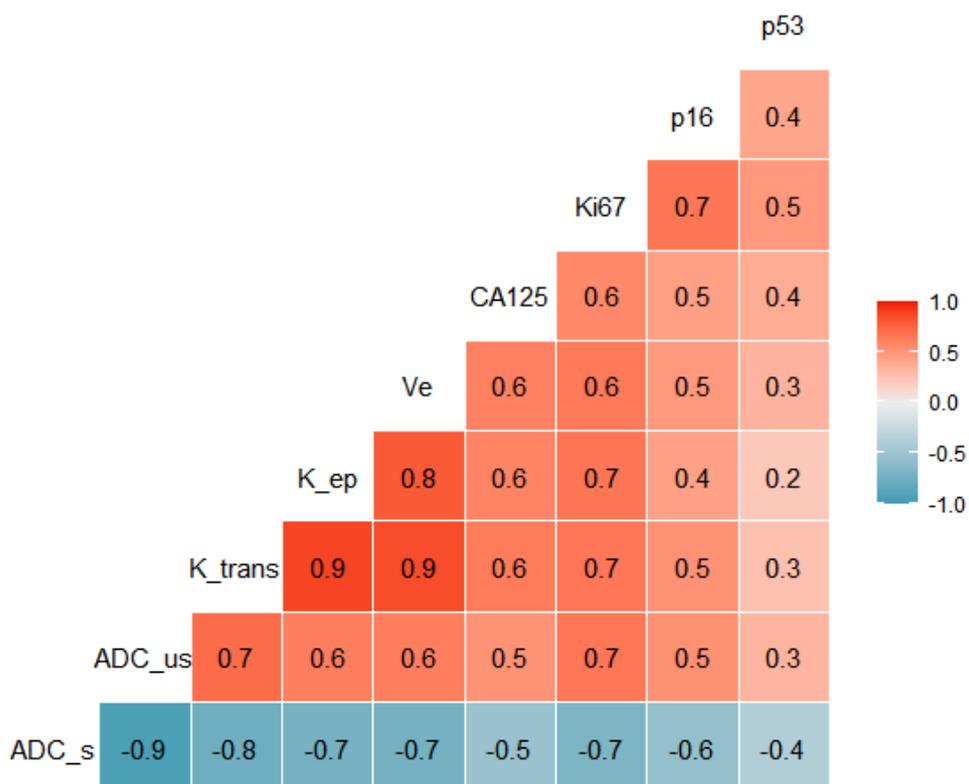


Рис. 4. Корреляционный анализ взаимосвязи визуализационных биомаркеров с ИГХ-маркерами опухолевой агрессии и пролиферации и уровнем сывороточного СА 125

Из чего может быть сформирована гипотеза о более агрессивном течении заболевания и худших непосредственных и отдаленных результатах лечения этих групп пациентов. Необходимы дальнейшие исследования для проверки данной теории.

Интегральный алгоритм дифференциальной диагностики ЭОЯ

Разработка и внедрение в практику клинически доказанных алгоритмов, позволяющих оценить индивидуальный риск и разработать лечебно-диагностический план с учетом стратификации пациентов на группы высокого и низкого риска, представляют огромный клинический и научный интерес. С целью прогнозирования вероятности ЗОЯ необходимо создание научно обоснованного инструмента, который бы включал в себя наиболее значимые клинико-лабораторные и визуализационные маркеры. Для этого в нашем исследовании были построены диагностические модели с использованием бинарной логистической регрессии.

Предикторы (табл. 8), включенные в уравнения, прошли проверку на коллинеарность и автокорреляцию. Построение логистических регрессионных моделей осуществлялось методом пошагового исключения прогностических факторов с определением минимального набора предикторов по оценке квадрата Наделькеркеса (приближения значения R^2 , показывающее долю влияния всех предикторов модели на дисперсию зависимой переменной).

Интерпретация параметров логистической регрессии производилась на основе величины $\exp(b)$: если коэффициент b положительный, то $\exp(b)$ больше 1 и шансы возрастают, если коэффициент отрицательный – шансы снижаются.

Следующим шагом оценивалось качество подгонки модели по методу Хосмера-Лемешева. Проверка значимости модели осуществлялась при помощи критерия хи-квадрат. При значении $p < 0,05$, гипотеза о незначимости модели отвергалась.

Вероятность предсказываемого события (p) рассчитывается по формулам:

$z=b_0+b_1x_1+b_2x_2+\dots+bnx_n$; где z – зависимая переменная, b_0 - константа, b_1, b_2, b_n - коэффициенты регрессии (табл. 9) для соответствующей переменной, x_1, x_2, x_n – используемые независимые переменные.

$p=\exp(z)/1+\exp(z)$; где p - вероятность того, что произойдет интересующее событие (ЗОЯ), \exp — основание натуральных логарифмов 2,71...; z — стандартное уравнение регрессии, зависимая переменная.

В окончательный анализ бинарной регрессии были включены 8 переменных: возраст, уровни СА125 и НЕ4, тип кривой зависимости интенсивности сигнала от времени (TIC), значение O-RADS MRI, значения ИКД в солидной части опухоли (ADC_{solid}), K^{trans} , K_{ep} (табл. 10).

Таблица 8. Переменные, использованные для построения диагностических моделей

x_1	возраст
x_2	СА 125
x_3	НЕ 4
x_4	тип TIC- кривой
x_5	O-RADS
x_6	ADC_{solid}
x_7	K^{trans}
x_8	K_{ep}

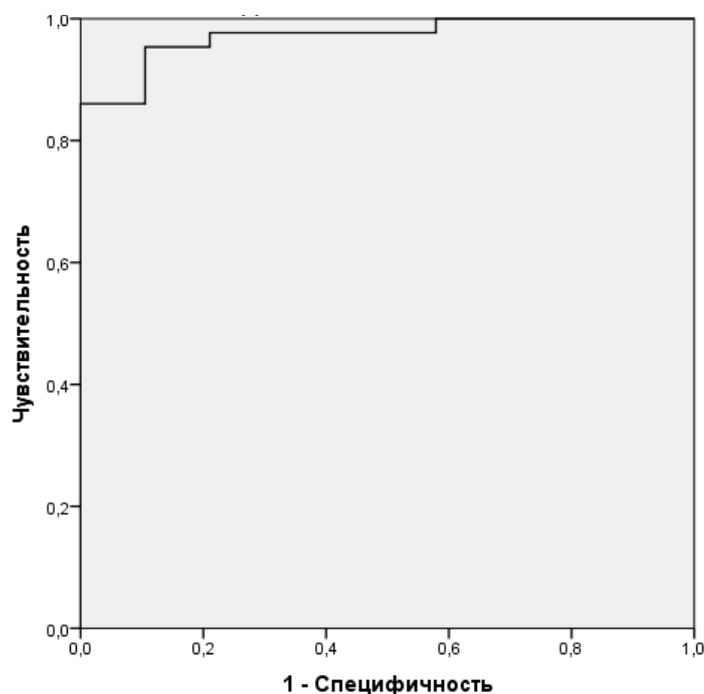
Таблица 9. Коэффициенты при переменных, использованные для построения диагностических моделей «ДОЯvsПОЯ+ЗОЯ и ДОЯ+ПОЯvsЗОЯ»

b_x	ДОЯvsПОЯ+ЗОЯ	ДОЯ+ПОЯvsЗОЯ
Константа, b_0	0,3811	-0,05929
Коэффициент Age, b_1	-0,006590	0,008154
Коэффициент СА-125, b_2	-0,00008594	0,0001402
Коэффициент НЕ-4, b_3	-0,000009641	0,00007914
Коэффициент TIC, b_4	0,01768	-0,01315

Коэффициент O-RADS, b5	0,1413	0,07910
Коэффициент ADC, b6	-0,3712	-0,4721e
Коэффициент Ktrans, b7	4,392	0,02157
Коэффициент Кер, b8	1,596	1,488

Для расчета кумулятивного риска всех полученных переменных, мы интегрировали значения в формулу; для определения диагностических характеристик построенной модели был проведен ROC-анализ (табл. 10, рис. 5, 6), согласно которому площадь под кривой (AUC) составила 0,972 (95% ДИ: 0,937-1,0, $p < 0,001$). Чувствительность метода в предикции ДОЯ составила 95,3%, специфичность – 89,5%, а диагностическая точность 93,5%, что говорит об очень высоком качестве модели.

По результатам построения ROC-кривой показатель AUC составил 0,970, SE=96,2%, SP=86,1%, точность 90,3% при cut-off=0,66 (таблица 10), что говорит о высоком качестве модели в предикции ЗОЯ.



AUC	Стд. ошибки бка ^a	95% ДИ	
		Н. границ а	В.границ а
,972	,018	,937	1,000

Рис. 5. ROC-кривая диагностической модели «ДОЯvsПОЯ+ЗОЯ».

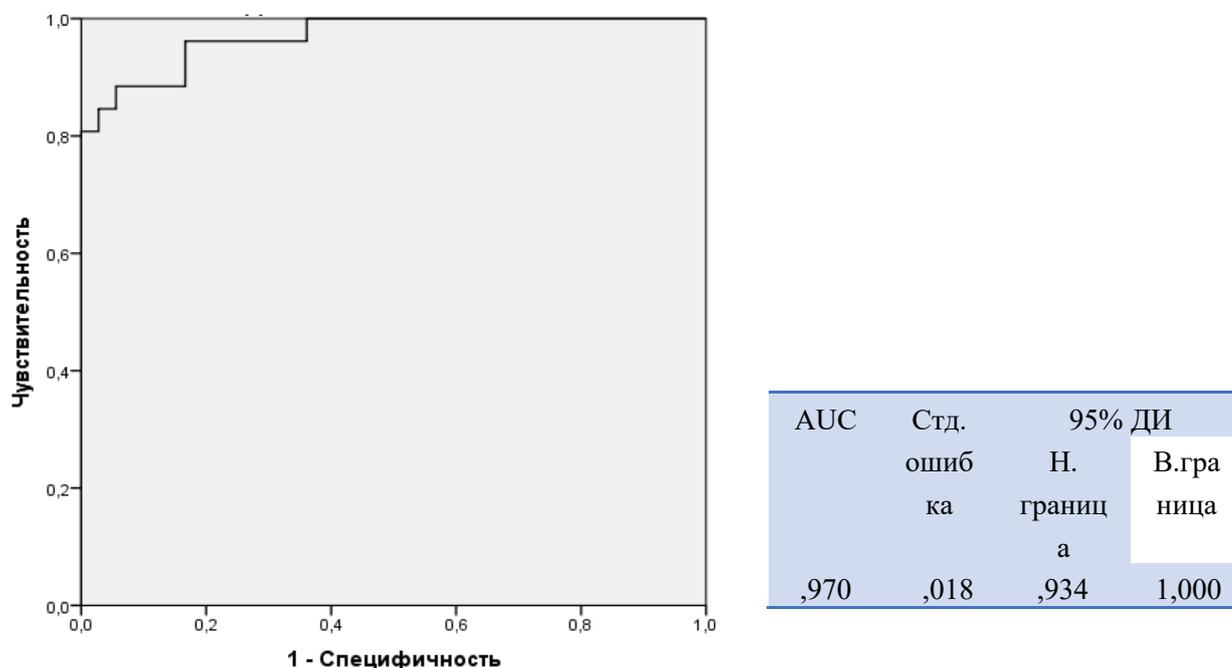


Рис. 6. ROC-кривая диагностической модели «ДОЯ+ПОЯvsЗОЯ».

Таблица 10. Операционные характеристики моделей «ДОЯvsПОЯ+ЗОЯ и ДОЯ+ПОЯvsЗОЯ»

	ДОЯ	ПОЯ	ЗОЯ
Всего (n=62)	19	17	26
	<i>ДОЯvsПОЯ+ЗОЯ</i>		<i>ДОЯ+ПОЯvsЗОЯ</i>
AUC	0,972		0,970
p-value	<0,001		<0,001
Порог отсечки	0,6115		0,662
Чувствительность	95,3%		96,2%
Специфичность	90%		86,1%
PPV	95,3%		83,3%
NPV	89,5%		96,9%
Точность	94%		90,3%

Таким образом, нами было выделено 3 промежутка значений, соответствующих высокому индивидуальному риску ДОЯ, ПОЯ и ЗОЯ. Значение равное 0,6115 с диагностической точностью 94% соответствует доброкачественному потенциалу ЭОЯ, в то время как значение выше 0,662 с точностью 90,3% предсказывает злокачественную природу опухоли. Из чего можно сделать вывод, что значения в рамках интервала от 0,6115 до 0,662

могут помочь в диагностике пограничных новообразования яичников. Модель явилась статистически значимой ($p < 0,001$).

Предложенная комплексная модель, характеризующаяся высокой прогностической эффективностью, может быть использована на этапе предоперационной дифференциальной диагностики опухолей яичников и внесет существенный вклад в маршрутизацию этих пациентов. Внедрение разработанной модели с применением клиничко-лабораторных и визуализационных маркеров способствует индивидуальному планированию лечебной тактики, грамотной маршрутизации пациенток и снижению частоты необоснованных или нерадикальных оперативных вмешательств: при наличии у пациентки опухоли яичников с неясным потенциалом злокачественности по УЗИ или IV-V категории по данным O-RADS MRI и высокого риска злокачественности на основании результата применения диагностической модели ($Z > 0,62$) лечение должно проводиться в стационарах онкологического/онкогинекологического профиля с соблюдением основных онкологических принципов (Приложение 1).

Выводы

1. Несовершенство алгоритмов дооперационной диагностики ЭОЯ привело к ряду системных ошибок, выявленных при ретроспективном анализе историй болезни пациенток с ПОЯ и ДОЯ, прооперированных в гинекологических стационарах общего профиля: занижение стадии заболевания в 44,1% случаев, отсутствие всех необходимых этапов хирургического стадирования в 73,5% случаев, несоблюдение принципов абластики в 53% случаев. При повторных оперативных вмешательствах в 14,7 % выявлена остаточная опухоль в резецированном яичнике, в 20,6% наблюдений отмечено поражение контрлатерального яичника, у 26,5% больных обнаружены опухолевые импланты по париетальной брюшине и в большом сальнике.

2. Измерение показателя конформационных свойств молекулы сывороточного альбумина (DR) в комбинации с онкомаркерами СА-125 и НЕ4 позволяет повысить точность предоперационной клинико-лабораторной диагностики ЭОЯ (чувствительность – 81,5%, специфичность – 64,3%, диагностическая точность – 75,6%/70%, AUC=0,802).
3. Прогностическая модель стратификации рисков O-RADS MRI является высоко информативной в прогнозировании злокачественности (чувствительность 91,3% (95% ДИ, 86,1%-94,8%) и специфичностью 96,7% (95% ДИ, 92,3%-98,6%)). При этом в группе пациенток O-RADS IV специфичность снижается до 73,1%, что требует исследования дополнительных характеристик с применением мп-MPT.
4. Количественный анализ перфузионных параметров K^{trans} , K_{ep} , V_e продемонстрировал, что K^{trans} является наиболее информативным предикторным показателем в дифференциальной диагностике новообразований яичников (чувствительность – 88,9%, специфичность – 94,7%, диагностическая точность 90,6%, cut off=0,0245 и AUC=0,929), при этом их различные комбинации не показали своего преимущества по сравнению с изолированным использованием; ИКД в солидной части опухоли $<1,135\text{мм}^2/\text{с} \times 10^3$ может стать оптимальным пороговым значением для определения злокачественного потенциала опухоли (с SE=95,9% и SP=83,3% и AUC=0,926).
5. Наиболее информативной в дифференциальной диагностике ЭОЯ явилась комбинация количественного показателя МР-перфузии (K^{trans}) и измеряемого коэффициента диффузии (ИКД) с диагностической точностью 92,2% (чувствительность 91,1%, специфичность 94,7%, PPV=97,6%, NPV=81,8%, AUC=0,956).
6. Корреляционные взаимосвязи Ki-67, p16, p53 и СА-125 с исследуемыми параметрами перфузии и ИКД продемонстрировали статистически значимый результат ($p<0,01$). Умеренно сильная положительная Ki-67, p16

и СА-125 со значениями K_{ep} и K^{trans} и умеренно сильная отрицательная корреляционная связь с ИКД ($p < 0,0001$) может косвенно отражать пролиферативную активность опухоли и степень ее агрессии.

7. Разработанная высокоинформативная ИГХ-панель (WT1, p53 и PR) может использоваться в качестве стандартизированного алгоритма определения гистогенеза РЯ (диагностическая точность 91,7%).
8. Оригинальная интегральная модель предоперационной дифференциальной диагностики ЭОЯ, включающая возраст, СА-125, HE4, тип TIS-кривой, O-RADS, ADC_{solid} , K^{trans} , K_{ep} , демонстрирует чувствительность – 95,3%, специфичность – 89,5%, диагностическую точность 93,5% ($AUC=0,972$) (95% ДИ: 0,937-1,0, $p < 0,001$), что говорит о высоком качестве модели. При включении в алгоритм результатов СИМД, его информативность возрастает на 5,3% (98,8/93,5).

Практические рекомендации

1. Высокая эффективность и минимальная операторозависимость в сочетании с простотой в использовании позволяет рекомендовать классификатор O-RADS MRI для стратификации рисков малигнизации ОЯ неопределенного потенциала злокачественности по данным УЗИ в качестве рутинной системы оценки МР-изображений.
2. Дифференциальная диагностика кистозно-солидных опухолей яичников должна включать ДКУ-МРТ с количественным анализом перфузии на основе вычисления параметров (K^{trans} , K_{ep} , V_e), полученных в рамках постпроцессинговой обработки контрастных последовательностей.
3. С целью повышения диагностической точности характеристики новообразований IV категории O-RADS MRI рекомендуется проведение количественного анализа ИКД и перфузионного параметра K^{trans} для оптимизации дальнейшей тактики ведения пациенток.
4. Внедрение усовершенствованного алгоритма комплексного предоперационного обследования с применением клинично-лабораторных и

визуализационных маркеров способствует индивидуальному планированию лечебной тактики, грамотной маршрутизации пациенток и снижению частоты необоснованных или нерадикальных оперативных вмешательств.

При выявлении опухолей категории II-III по данным O-RADS MRI риск злокачественности не превышает 5% - эта группа пациенток нуждается либо в динамическом наблюдении, либо в хирургическом лечении в ультраконсервативном объеме (с учетом возраста и репродуктивных планов) в гинекологических стационарах общего профиля.

В случаях выявления опухолей IV-V категорий по данным O-RADS MRI и высокого риска злокачественности на основании результата применения диагностической модели ($z > 0,62$) лечение данной группы пациенток должно проводиться в стационарах онкологического/онкогинекологического профиля с соблюдением основных онкологических принципов.

5. Разработанная диагностическая панель, включающая WT1, p53 и PR в рутинной практике позволит снизить трудоемкость и ресурсозатратность в выполнении ИГХ-исследования без потери качества диагностики.

СПИСОК ПЕЧАТНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Солопова А.Е., **Носова Ю.В.**, Быченко В.Г. ADNEX MR SCORING SYSTEM. РЕТРОСПЕКТИВНАЯ ОЦЕНКА ИНФОРМАТИВНОСТИ В ПРЕДИКЦИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ ОПУХОЛЕЙ ЯИЧНИКОВ. // Материалы конгресса Российского Общества Рентгенологов и Радиологов. – 2019. – С.297
2. **Носова Ю.В.**, Солопова А.Е., Асатулова А.В., Трегубова А.В., Кометова В.В., Хабас Г.Н.
Роль срочного морфологического исследования в выборе тактики хирургического лечения опухолей яичников // **Акушерство и гинекология.** - 2020. - № 9. - С. 120-128.
3. **Носова Ю.В.**, Хабас Г.Н., Солопова А.Е., Иванец Т.Ю., Сухова Ю.В. Значение конформационных свойств альбумина крови в предоперационной диагностике рака яичников // **Акушерство и гинекология.** - 2020. - № 4. - С. 166-168.
4. **Носова Ю.В.**, Хабас Г.Н., Солопова А.Е. Мультипараметрическое МРТ в дифференциальной диагностике опухолей яичников // **Гинекология.** - 2020. - Т. 22.- № 6. -С. 27-31

5. **Носова Ю.В.**, Солопова А.Е., Хабас Г.Н. Прогностическая значимость предоперационной МР-ДК в дифференциальной диагностике эпителиальных опухолей яичников // Материалы форума III ФОРУМ ОНКОЛОГИИ И РАДИОЛОГИИ «FOR LIFE». - С. 64-65
6. **Носова Ю.В.**, Солопова А.Е., Хабас Г.Н. МП-МРТ в диагностике эпителиальных опухолей яичников // Материалы конгресса XXI Всероссийский научно-образовательный форум «Мать и дитя». – 2020. - С. 85
7. **Носова Ю.В.**, Солопова А.Е., Хабас Г.Н. Прогностическая значимость мп-МРТ в дифференциальной диагностике эпителиальных опухолей яичников // Тезисы к XXI Всероссийский научно-образовательный форум «Мать и дитя». – 2020. - С. 85-86
8. Заварыкина Т.М., Тюляндина А.С., Хохлова С.В., Хабас Г.Н., Асатунова А.В., **Носова Ю.В.**, Бреннер П.К., Капралова М.А., Аткарская М.В., Ходырев Д.С., Бурденный А.М., Логинов В.И., Стенина М.Б., Сухих Г.Т. Связь молекулярно-генетических маркеров генов TP53, MDM2 и CDKN1a с длительностью времени без прогрессирования рака яичников после платиносодержащей химиотерапии // **Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.** - 2020. - Т. 169. - № 4. - С. 472-476
9. Заварыкина Т.М., Тюляндина А.С., Хохлова С.В., Хабас Г.Н., Асатунова А.В., **Носова Ю.В.**, Бреннер П.К., Капралова М.А., Аткарская М.В., Ходырев Д.С., Бурденный А.М., Логинов В.И., Стенина М.Б. Связь молекулярно-генетических маркеров генов контроля клеточного цикла и репарации ДНК с длительностью времени без прогрессирования рака яичников после платиносодержащей химиотерапии // В книге: Белые ночи VI Петербургского международного онкологического форума. - 2020. - С. 191-192
10. **Носова Ю.В.**, Солопова А.Е., Хабас Г.Н. Прогностическая значимость комплексной модели с использованием количественных показателей МР-перфузии в предоперационной дифференциальной диагностике эпителиальных опухолей яичников // **Онкогинекология.** – 2021. - № 2. - С. 31-43

Приложение 1

Разработанный алгоритм дифференцированной тактики ведения пациенток с эпителиальными опухолями яичников

