

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТРА  
АКУШЕРСТВА, ГИНЕКОЛОГИИ И ПЕРИНАТОЛОГИИ ИМЕНИ АКАДЕМИКА  
В.И. КУЛАКОВА»**

*На правах рукописи*

**НОСОВА  
Юлия Витальевна**

**ОПТИМИЗАЦИЯ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ ЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ  
ОПУХОЛЕЙ ЯИЧНИКОВ**

**3.1.4. - акушерство и гинекология**

**ДИССЕРТАЦИЯ**

**на соискание ученой степени кандидата медицинских наук**

**НАУЧНЫЕ РУКОВОДИТЕЛИ:**

**кандидат медицинских наук**

**Хабас Григорий Николаевич**

**доктор медицинских наук, доцент**

**Солопова Алина Евгеньевна**

**Москва – 2022**

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....</b>	<b>5</b>
<b>ВВЕДЕНИЕ. Актуальность темы исследования и степень ее разработанности.....</b>	<b>6</b>
<b>ГЛАВА 1 ОПУХОЛИ ЯИЧНИКОВ: ФАКТОРЫ РИСКА, ВОЗМОЖНОСТИ РАННЕГО ВЫЯВЛЕНИЯ И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)</b>	<b>16</b>
1.1. Эпидемиология злокачественных опухолей яичников.....	16
1.2. Современный взгляд на проблему: этиология, гистологические типы, генетические аспекты ОЯ.....	17
1.3. Классификация опухолей яичников .....	21
1.4 Стадирование опухолевого процесса.....	32
1.5 Клиническая картина заболевания.....	34
1.6 Современные возможности клинических и лабораторных методов исследования в дифференциальной диагностике образований яичников..	35
1.7 Современные возможности лучевой диагностики новообразований яичников.....	46
1.7.1. Ультразвуковая диагностика.....	47
1.7.2. O-RADS - система стратификация риска злокачественности .	49
1.7.3. Использование диффузионно-взвешенной МРТ в дифференциальной диагностике ЭОЯ (МРТ-ДВИ).....	53
1.7.4. МРТ с динамическим контрастным усилением (МРТ-ДКУ)...	55
1.7.5. Мультиспиральная (МСКТ) и позитронно-эмиссионная компьютерная томография (ПЭТ/КТ ) в дифференциальной диагностике опухолей яичников.....	59
1.8. Методы морфологической диагностики.....	59
1.8.1. Диагностические возможности срочного интраоперационного морфологического исследования.....	60

1.8.2. Диагностические возможности иммуногистохимического исследования (ИГХ).....	61
<b>ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.....</b>	<b>63</b>
2.1 Дизайн и материалы исследования .....	64
2.2 Методы исследования.....	66
2.2.1 Специальные методы исследования.....	70
2.3 Методы статистической обработки полученных .....	89
<b>ГЛАВА 3 СОБСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ.....</b>	<b>95</b>
3.1 Клиническая характеристика больных с опухолями яичников.....	95
3.1.1. Клинико-anamnestическая характеристика пациенток.....	95
3.2 Прогностическая значимость СА-125, HE-4, ROMA и параметров АТА-теста в определении характера ЭОЯ.....	101
3.2.1 Анализ уровня онкомаркеров и показателей сывороточного альбумина.....	101
3.3 Ретроспективный анализ ошибок.....	110
3.4. Результаты мп-МРТ у пациенток с ЭОЯ.....	120
3.4.1. МР-семиотика ЭОЯ у пациенток в исследовании.....	120
3.4.2. Результаты оценки сигнальных характеристик ЭОЯ на T1-ВИ, T2-ВИ и ДВИ (DWI).....	121
3.4.3 Результаты магнитно-резонансной томографии с количественной оценкой измеряемого коэффициента диффузии (ИКД) .....	127
3.4.4 Результаты магнитно-резонансной томографии с количественной оценкой перфузионных параметров при ДКУ...	127
3.5 Результаты мультипараметрической магнитно-резонансной томографии в дифференциации ЭОЯ.....	129
3.6 Патоморфологическое и иммуногистохимическое исследование.....	133
3.6.1. Срочное интраоперационное морфологическое исследование..	133
3.6.2. Иммуногистохимическое исследование.....	138

3.7 Оригинальная модель предоперационной дифференциальной диагностики ЭОЯ.....	146
<b>ГЛАВА 4 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....</b>	<b>156</b>
<b>ВЫВОДЫ .....</b>	<b>162</b>
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....</b>	<b>164</b>
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>	<b>166</b>
<b>ПРИЛОЖЕНИЕ.....</b>	<b>185</b>

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АУ – амплитуда усиления  
ДВИ – диффузионно-взвешенные изображения  
ДКУ – динамическое контрастное усиление  
ДОЯ- доброкачественная опухоль яичников  
ЗОЯ – злокачественная опухоль яичников  
ИП – импульсная последовательность  
ИС – интенсивность сигнала  
ИКД – измеряемый коэффициент диффузии (карта)  
КТ – компьютерная томография  
КП –контрастный препарат  
МРТ – магнитно-резонансная томография  
мп-МРТ – мультипараметрическая МРТ  
НМИЦ – Национальный Медицинский Исследовательский Центр  
ОЯ – опухоль яичников  
NPV– отрицательная прогностическая ценность  
PPV– положительная прогностическая ценность  
ПЭТ/КТ – позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с рентгеновской компьютерной томографией  
ПОЯ – пограничная опухоль яичников  
ПЭТ/КТ 18F-ФДГ – ПЭТ/КТ с 18F-фтордезоксиглюкозой  
РЯ – рак яичников  
ТВУЗИ – трансвагинальное ультразвуковое исследование  
УЗИ – ультразвуковое исследование  
ХТ – химиотерапия  
ЭОЯ – эпителиальные опухоли яичников  
AMRSS – Adnex MR Scoring System  
AUC – Area under ROC curve  
BI-RADS – Breast Imaging and Data System  
BRCA – Breast cancer susceptibility genes  
ESUR – European Society of Urogenital Radiology  
GCIG – Gynecologic Cancer Inter Group  
NCCN – National Comprehensive Cancer Network SGO – Society of Gynecologic Oncology  
O-RADS – Ovarian Imaging and Data System  
RCOG – royal college of obstetrics and gynecology

## ВВЕДЕНИЕ

### **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 [1].

На сегодняшний день не существует эффективного и экономически оправданного скрининга. Совершенствование неинвазивных методов диагностики опухолей яичников, основанных на сочетании клинических данных, исследования онкомаркеров и визуализационных методик, и обладающих высокой информативностью, представляет огромный научный и практический интерес.

Предоперационная дифференциальная диагностика новообразований яичников имеет решающее значение для выбора оптимальной тактики ведения пациентов. В данный момент происходит сдвиг парадигмы и теперь визуализация играет значимую роль в предоперационной характеристике подтипа опухоли яичников, а не только в оценке метастатического процесса.

Ни один из существующих биохимических алгоритмов ранней диагностики рака яичников по своей эффективности не сравнится 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 [2].

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 [3]. 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 [4].

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 гистогенеза опухолей. На



основании полученных данных разработать стандартизованную диагностическую панель.

5. Разработать модель прогнозирования степени злокачественности опухолей яичников и усовершенствовать алгоритм ведения пациенток с ЭОЯ.

### Методология и методы исследования

Первым этапом исследования был обзор зарубежной и отечественной литературы. Пациенты проходили обследование и лечение в НМИЦ АГиП им. В.И.Кулакова в период с ноября 2018 по август 2020 гг.

На втором этапе нами обследовано 133 пациентки с новообразованиями яичников с «неопределенным потенциалом злокачественности» по данным проведенного в Центре УЗ-исследования. План обследования и этапы исследования отображены на рисунке 1.

*Рисунок 1. - Дизайн исследования, материалы и методы, применяемые в работе.*



## 2 Основные этапы исследования

### 2.1

#### Для всех пациенток были выполнены:

- исследование уровня СА125, HE4, индекса ROMA
- исследование по оценке конформационных и транспортных свойств альбумина
- нативная МРТ + ДВ-МРТ с количественным определением ИКД

#### Для части пациенток\* (с учетом ранее описанного отбора при помощи O-rads):

- проанализированы количественные перфузионные параметры Ktrans, Ker и Ve

\* ДОЯ (n=19), ПОЯ (n=19), ЗОЯ (n=26)

### 2.2

- Все пациенты (n=102) были прооперированы в отделении инновационной онкологии и гинекологии
- Срочное интраоперационное гистологическое исследование (frozen section) выполнено 77 пациентам

## 3 Результаты исследования

### 3.1

Определены чувствительность, специфичность (площадь под ROC-кривой), прогностическая ценность лабораторных показателей: уровня СА125, HE4, индекса ROMA, исследование по оценке конформационных и транспортных свойств альбумина, а также ИКД (ДВ-МРТ) и количественных перфузионных параметров Ktrans, Ker и Ve по отдельности и в рамках мп-МР анализа в ДД опухолей яичников, а также проведен корреляционный анализ с ИГХ-маркерами опухолевой агрессии (Ki67, p16 и p53) и СА125

### 3.2

Разработан комплексный алгоритм инструментальной и морфологической дифференциальной диагностики ЭОЯ для оптимизации тактики ведения пациенток этой группы

Методики, использованные в диссертационной работе подробно описаны в главе 2.

### 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. Впервые изучены диагностические

возможности мп-МРТ с количественным анализом параметров 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, позволяющий с высокой вероятностью определить морфотип ЭОЯ.

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. Разработанная высокоинформативная ИГХ-панель (WT1, p53 и PR) может использоваться в качестве стандартизированного алгоритма определения гистогенеза РЯ.
4. Разработанный алгоритм является эффективным инструментом поддержки принятия клинических решений при опухолях яичников с «неясным потенциалом злокачественности» по данным УЗИ.

### **Личный вклад автора**

Автор непосредственно инициировал данное научное исследование, участвовал в разработке 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 лично проведена систематизация материала и статистическая обработка полученных результатов с анализом диагностической эффективности разработанной модели.

Автором лично разработаны электронные базы данных, содержащие детальную информацию о пациентах (анамнез, история болезни, данные о хирургическом вмешательстве, гистологическое исследование с расширенной панелью ИГХ-маркеров, а также МР-характеристики и количественные параметры мп-МРТ), которые явились основой для статистических

разработок. Весь материал, представленный в работе, получен, статистически обработан и проанализирован автором.

Автор интерпретировала полученные данные, сформулировала выводы и практические рекомендации для использования результатов работы в лечебно-диагностической и образовательной деятельности.

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.

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).

#### **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. Акушерства и гинекологии.

#### **Апробация 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 12 научных работ, из них 5 входят в перечень рецензируемых журналов, рекомендуемых ВАК, Scopus.

### **Объем и структура диссертации**

Работа изложена на 185 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 156 источников (18 — российских, 167 — иностранных) и 1 приложение. Работа иллюстрирована 41 таблицей, 6 диаграммами, 3 схемами и 32 рисунками.

# **Глава 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭПИДЕМИОЛОГИИ, ФАКТОРАХ РИСКА, ВОЗМОЖНОСТИ РАННЕГО ВЫЯВЛЕНИЯ И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ ЯИЧНИКОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

## **1.1. Эпидемиология злокачественных опухолей яичников**

Опухоли яичников являются распространённой гинекологической патологией, занимая 2-е место по частоте после новообразований матки. Согласно данным RCOG (Royal College of Obstetricians and Gynecologists), более 10 % женщин в течение жизни подвергаются хирургическому лечению по поводу объемных образований яичников (ОЯ) [5, 6]. Приблизительно у 85% пациенток диагностируют эпителиальные опухоли, среди которых преобладают доброкачественные новообразования (70-80%), тогда как злокачественные опухоли составляют около 20-30%. Статистические данные о частоте опухолей яичников в женской популяции в основном касаются их злокачественных форм.

По оценкам, на рак яичников (РЯ) во всем мире ежегодно приходится 239 000 новых случаев заболевания и 152 000 случаев смерти [7]. Самые высокие показатели (11,4 на 100 000 и 6,0 на 100 000 соответственно) наблюдаются в Восточной и Центральной Европе. В России по данным МНИОИ им. П.А. Герцена за 2018 год выявлено 14 318 новых случаев заболевания и зарегистрировано и 7 616 летальных исходов [8]. Риск развития РЯ на протяжении жизни женщины составляет 1 из 75, а ее шанс умереть от болезни - 1 из 100 [9]. В структуре причин онкологической смертности среди женщин РЯ в России занимает 8-е место (5,5 %). В 2019 г. абсолютное число впервые в жизни установленных диагнозов «Злокачественное новообразование яичника» составило 14 318 случаев («грубый» показатель: 18,06 на 100 000 женского населения, стандартизованный показатель: 11,02 на 100 000 женского населения, ошибка стандартизованного показателя – 0,1) -



Каприн А. Д. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. М., / А. Д. Каприн, В. В. Старинский. – 2020. – С. 239 с.

Точность своевременной диагностики опухолей яичников является чрезвычайно актуальной проблемой современной практической гинекологии в связи с ростом частоты данной патологии за последние 10 лет с 6%-11% до 19%-25%, увеличением заболеваемости РЯ, которая выходит на первое место в структуре смертности среди онкогинекологических больных, а также из-за тяжести вызываемых ими изменений репродуктивной и других систем организма. Такие нарушения являются причиной стойкой или временной утраты трудоспособности и демонстрируют значимые социально-экономические последствия данной нозологии.

Учитывая отсутствие скрининговых программ и четких критериев для направления пациенток в специализированные стационара, часть злокачественных опухолей яичников выявляются в гинекологических стационарах общего профиля без возможности оказания высокотехнологичной помощи [10]. Оценка клинической ситуации гинекологами и онкологами при подозрении на злокачественный характер опухоли зачастую разнится и в ряде случаев идет в разрез с радикальной тактикой онкологов. При этом остается достаточно высокой (до 30 %) частота ложноположительных диагнозов при доброкачественных новообразованиях яичников [11, 12]. По данным за 2018 год РЯ был 7-м по распространенности видом рака у женщин в мире, при этом диагностировано 240 000 новых случаев [13]. Отсутствие специфических клинических и диагностических маркеров, их латентное течение, особенности распространения (имплантационное, гематогенное, лимфогенное) и низкая выявляемость заболевания на ранних стадиях приводят к неоптимальным результатам лечения у данной группы пациенток. В связи с этим пятилетняя выживаемость при всех стадиях не превышает 35%, при этом прогноз заболевания напрямую зависит от стадии на момент постановки диагноза [14, 15]. Пациенты с 1-й

стадией заболевания имеют 5-летнюю выживаемость – 80-90 %, тогда как с 3-4 стадией болезни – 10-20 % [16].

## **1.2. Современный взгляд на проблему: этиология, гистологические типы, генетические аспекты ОЯ**

Интерпретация трендов заболеваемости РЯ крайне затруднительна, особенно в экономически развитых странах. Необходимо учитывать множество факторов, связанных с повышенным риском развития рака яичников, в том числе: возраст, питание, семейный анамнез, наследственные генетические мутации (например, BRCA1 / BRCA2), ожирение, бесплодие или сокращение числа беременностей и родов, приводящее к увеличению числа овуляторных циклов в течение жизни, использование заместительной гормональной терапии или применение препаратов, стимулирующих овуляцию при лечении бесплодия [17, 18]. При этом широкое применение оральных контрацептивов, имитирующих эффект родов и лактации, обладает значительными протективными свойствами.

На сегодняшний день не существует эффективного и экономически оправданного скрининга. Совершенствование неинвазивных методов диагностики опухолей яичников, основанных на сочетании клинических данных, исследования онкомаркеров и визуализационных методик, и обладающих высокой информативностью, представляет огромный научный и практический интерес.

Рак яичников является гетерогенным заболеванием и включает гистологические подтипы (гистотипы), которые отличаются по своему клеточному происхождению, патогенезу, молекулярно-генетическим особенностям, способам лечения и прогнозу. Злокачественные опухоли яичников, также известные как карциномы, состоят из пяти основных гистотипов: серозные карциномы высокой степени злокачественности (HGSOC; 70%) и низкой степени злокачественности (LGSOC; <5%), эндометриоидные (ENOC; 10%), светлоклеточные (CCOC; 10%), муцинозные

(МОС; 3%) и опухоли Бреннера; а также довольно редкие гистотипы: недифференцированный рак и карциносаркому [19, 20]. Внутри каждого из этих подтипов, хотя чаще всего среди серозных и муцинозных, имеются опухоли с неопределенным злокачественным потенциалом, известные как пограничные опухоли или опухоли с низким злокачественным потенциалом, которые содержат микроскопические признаки злокачественного новообразования без инвазии в подлежащую строму. На основании клинико-патогенетических факторов РЯ делится на опухоли I типа (высокодифференцированные) и II типа (низкодифференцированные), при этом основным отличительным молекулярным фактором является выраженная генетическая нестабильность у II типа ЗОЯ. Согласно современным представлениям РЯ I типа обычно представлен высококодифференцированными опухолями; это, как правило, односторонние кистозные новообразования больших размеров, в значительной части которых обнаруживаются схожие генетические нарушения: мутации генов KRAS, BRAF, PIK3CA, CTNNB1, ARID1A и PTEN [21]. Геном раковых клеток этого типа опухолей отличается относительной стабильностью, мутации гена TP53 для них менее характерны и встречаются редко. Считается, что они обычно развиваются из экстраовариальных доброкачественных поражений, которые инвагинируют в яичник, выстилают инклюзионные железы и кисты и впоследствии претерпевают серию мутаций, приводящих к их злокачественной трансформации. Таким образом, представления о патогенезе высококодифференцированных серозных карцином яичника (LGSOC) заключаются в последовательной трансформации эпителия инклюзионных кист с мюллеровым фенотипом в серозные цистаденомы, серозных цистаденом – в серозные пограничные опухоли, последних – в LGSOC; эндометриоидные и светлоклеточные карциномы являются производными эндометрия, опосредованно через эндометриоз (эндометриоидные гетеротопии в яичниках, ретроцервикальные инфильтраты); и большинство муцинозных карцином низкой степени злокачественности и опухоли Бреннера

(переходноклеточные) предположительно связаны с зачатками переходного эпителия в области брыжейки маточной трубы. Опухоли яичников I типа, как правило, диагностируются на ранних стадиях, лучше поддаются лечению и протекают менее агрессивно, однако отличаются невысокой чувствительностью к цитостатикам [22, 23].

Рак яичников II типа отличается низкой дифференцировкой опухоли и характеризуется поражением обоих яичников, агрессивным течением болезни, поздней диагностикой (распространенные стадии) и низкими показателями общей и безрецидивной выживаемости [21]. Этот тип главным образом представлен серозными опухолями высокой степени злокачественности (high grade) (70 % всех случаев рака яичников), низкодифференцированный эндометриоидный рак, а также недифференцированные карциномы и карциносаркомы. В настоящее время основным источником развития HGSOC считается эпителий маточной трубы. Скорее всего, данный тип инклюзионных кист формируется при имплантации эпителия маточной трубы на поверхность яичника, и в таких кистах могут протекать все последовательные этапы патогенеза серозной трубной интраэпителиальной карциномы (serous tubal intraepithelial carcinoma, STIC). Соответственно, при отсутствии STIC у женщин с HGSOC или при первичной серозной карциноме брюшины, можно предположить, что инициация данного процесса произошла не на территории маточной трубы, а уже на территории яичника (в инклюзионной кисте), хотя предшественником патологического процесса в данном случае все равно выступит эпителий маточной трубы. Нельзя не отметить и тот факт, что ряд HGSOC, как полагают некоторые исследователи, развивается из LGSOC, однако механизм данной трансформации до конца не изучен. Полностью нельзя исключить происхождение HGSOC из поверхностного эпителия яичника, особенно в области трубно-яичниковых и трубно-перитонеальных переходных зон [24, 25]. Опухоли II типа протекают агрессивно с признаками массивной опухолевой диссеминации, асцитом и др. полисерозитами, но в то

же время высокочувствительны к химиотерапии, и особенно к препаратам платины.

Неэпителиальные ЗОЯ обычно менее агрессивны (герминогенные опухоли и опухоли стромы полового тяжа, составляют менее 10%). Другие неэпителиальные виды ЗОЯ включают мелкоклеточную карциному (гиперкальциемический и негиперкальциемический типы) и саркому яичников и выделены в отдельную группу редких опухолей.

В эпидемиологических исследованиях по РЯ всё чаще исследуются этиологические факторы по гистопатологическим и молекулярным подтипам, интегративный подход получил название «молекулярная патологическая эпидемиология» [26]. Эти исследования показали, что многие факторы риска по-разному связаны с основными гистотипами, и мы представляем эти результаты в этом обзоре. Современные эпидемиологические исследования выявили гормональные и репродуктивные факторы в патогенезе РЯ, внутри которых прослеживается две преобладающие гипотезы. Гипотеза «непрерывающейся овуляции» утверждает, что количество овуляторных циклов увеличивает скорость клеточного деления, связанного с восстановлением поверхностного эпителия после каждой овуляции, тем самым увеличивая число спонтанных мутаций и, как следствие, опухолевую трансформацию [27].

### **1.3. Классификация опухолей яичников**

Под эгидой Всемирной организации здравоохранения в серии «голубые книги» в 2014 г. опубликовано 4-е издание классификации опухолей женской половой системы (WHO Classification of Tumours) под редакцией R. Kurman, M. Carcangiu, C. Herrington и R. Young [28] (табл. 1).

Основные нозологические группы формируют по категориям: эпителиальные, стромальные, мезенхимальные опухоли, опухоли стромы полового тяжа, герминогенные опухоли, смешанные, лимфопролиферативные заболевания, опухолеподобные заболевания, вторичные опухоли.

Таблица 1. - 4-е издание классификации опухолей женской половой системы

<p><b>I. Эпителиальные</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Серозные опухоли <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Доброкачественные</li> </ul> </li> <li>❖ Серозная цистаденома 8441/0</li> <li>❖ Серозная аденофиброма 9014/0</li> <li>❖ Серозная поверхностная папиллома 8461/0 <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Пограничные</li> </ul> </li> <li>❖ Серозная пограничная/атипичная пролиферативная серозная опухоль 8442/1</li> <li>❖ Серозная пограничная опухоль — микропапиллярный вариант <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Злокачественные</li> </ul> </li> <li>❖ Low-grade (низкой степени злокачественности) серозная карцинома 8460/3</li> <li>❖ High-grade (высокой степени злокачественности) серозная карцинома 8461/3</li> <li>➤ Муцинозные опухоли <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Доброкачественные</li> </ul> </li> <li>❖ Муцинозная цистаденома 8470/0</li> <li>❖ Муцинозная аденофиброма 9015/0 <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Пограничные</li> </ul> </li> <li>❖ Муцинозная пограничная /атипичная пролиферативная муцинозная опухоль 8472/1 <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Злокачественная</li> </ul> </li> <li>❖ Муцинозная карцинома 8480/3</li> <li>➤ Эндометриоидные опухоли <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Доброкачественные</li> </ul> </li> <li>❖ Эндометриоидная киста</li> <li>❖ Эндометриоидная цистаденома 8380/0</li> <li>❖ Эндометриоидная аденофиброма 8381/0 <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Пограничная</li> </ul> </li> <li>❖ Эндометриоидная пограничная /атипичная пролиферативная эндометриоидная опухоль 8380/1 <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Злокачественная</li> </ul> </li> <li>❖ Эндометриоидная карцинома 8480/3</li> <li>➤ Светлоклеточные опухоли <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Доброкачественные</li> </ul> </li> <li>❖ Светлоклеточная цистаденома 8443/0</li> <li>❖ Светлоклеточная аденофиброма 8313/0 <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Пограничная</li> </ul> </li> <li>❖ Светлоклеточная пограничная/ атипичная пролиферативная светлоклеточная опухоль 8313/1 <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Злокачественная</li> </ul> </li> <li>❖ Светлоклеточная карцинома 8310/3</li> <li>➤ Опухоли Бреннера <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Доброкачественные</li> </ul> </li> <li>❖ Опухоли Бреннера 9000/0 <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Пограничная</li> </ul> </li> <li>❖ Пограничная опухоль/атипичная пролиферативная опухоль Бреннера 9000/1 <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Злокачественная</li> </ul> </li> </ul>	<p><b>V. Герминоклеточные (герминогенные) опухоли</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Дисгерминома 9060/3</li> <li>➤ Опухоль желточного мешка 9071/3</li> <li>➤ Эмбриональная карцинома 9070/3</li> <li>➤ Негестационная хориокарцинома 9100/3</li> <li>➤ Зрелая тератома 9080/0</li> <li>➤ Незрелая тератома 9080/3</li> <li>➤ Смешанная герминогенная опухоль 9085/3</li> <li>➤ Монодермальная тератома и опухоли соматического типа, связанные с дермоидными кистами</li> <li>➤ Струма яичника, доброкачественная 9090/0 <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Струма яичника, злокачественная 9090/3</li> <li>▪ Карциноид 8240/3</li> <li>▪ Струмальный карциноид 9091/1</li> <li>▪ Муцинозный карциноид 8243/3</li> </ul> </li> <li>➤ Опухоли нейроэктодермального типа</li> <li>➤ Сальные опухоли <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Сальная аденома 8410/0</li> <li>▪ Сальная карцинома 8410/3</li> </ul> </li> <li>➤ Другие редкие монодермальные тератомы</li> <li>➤ Карциномы <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Плоскоклеточная карцинома 8070/3</li> <li>▪ Другие</li> </ul> </li> <li>➤ Смешанные опухоли из герминогенных клеток и клеток стромы полового тяжа <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Гонадобластома, в том числе гонадобластома со злокачественной герминогенной опухолью 9073/1</li> <li>▪ Смешанные опухоли из герминогенных клеток и клеток стромы полового тяжа неуточненной локализации 8594/1</li> </ul> </li> </ul> <p><b>VI. Опухоли сети яичника</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Аденома сети яичника 9110/0</li> <li>➤ Аденокарцинома сети яичника 9110/3</li> <li>➤ Вольфова опухоль яичника 9110/1</li> <li>➤ Мелкоклеточная карцинома, гиперкалиемический тип 8044/3</li> <li>➤ Мелкоклеточная карцинома, легочный тип 8041/3</li> <li>➤ Опухоль Вильмса 8960/3</li> <li>➤ Параганглиома 8693/1</li> <li>➤ Солидное псевдопапиллярное новообразование 8452/1</li> </ul>
---	--

<ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Злокачественная опухоль Бреннера 9000/3 <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Серозно-муцинозные опухоли <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Доброкачественные</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>❖ Серозно-муцинозная цистаденома 8474/0</li> <li>❖ Серозно-муцинозная аденофиброма 9014/0 <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Пограничная</li> </ul> </li> <li>❖ Серозно-муцинозная пограничная/ атипичная пролиферативная серозно-муцинозная опухоль 8474/1 <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Злокачественная</li> </ul> </li> <li>❖ Серозно-муцинозная карцинома 8474/3 <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ <b>Недифференцированная карцинома 8020/3</b></li> </ul> </li> </ul>	<p><b>VII. Мезотелиальные опухоли</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Аденоматоидная опухоль 9054/0</li> <li>➤ Мезотелиома 9050/3</li> <li>➤ Мягкотканые опухоли</li> <li>➤ Миксома 8840/0</li> <li>➤ Другие</li> </ul>
<p><b>II. Мезенхимальные опухоли</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ <b>Low-grade</b> эндометриоидная стромальная саркома 8931/3</li> <li>➤ <b>High-grade</b> эндометриоидная стромальная саркома 8930/3</li> </ul>	<p><b>VIII. Опухолеподобные поражения</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Фолликулярная киста</li> <li>❖ Киста желтого тела</li> <li>❖ Большая солитарная лютеинизированная фолликулярная киста</li> <li>❖ Гиперреактивные желтые тела (hyperreactio luteinalis)</li> <li>❖ Лютеинома беременности</li> <li>❖ Стромальная гиперплазия</li> <li>❖ Стромальный гипертекоз</li> <li>❖ Фиброматоз</li> <li>❖ Массивный отек</li> <li>❖ Гиперплазия клеток Лейдига</li> <li>❖ Другие <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ <b>Лимфоидные и миелоидные опухоли</b></li> </ul> </li> <li>❖ Лимфомы</li> <li>❖ Плазмоцитомы 9734/3</li> <li>❖ Миелоидные новообразования.</li> </ul>
<p><b>III. Смешанные эпителиальные и мезенхимальные опухоли</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Аденосаркома 8933/3</li> <li>➤ Карциносаркома 8980/3</li> </ul>	<p><b>IX. Вторичные опухоли</b></p>
<p><b>IV. Опухоли стромы полового тяжа</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ <b>Истинно стромальные опухоли</b></li> <li>❖ Фиброма 8810/0</li> <li>❖ Клеточная фиброма 8810/1</li> <li>❖ Текома 8600/0</li> <li>❖ Лютеонизирующая текома, связанная со склерозирующим перитонитом 8601/0</li> <li>❖ Фибросаркома 8810/3</li> <li>❖ Склерозирующая стромальная опухоль 8602/0</li> <li>❖ Перстневидная стромальная опухоль 8590/0</li> <li>❖ Микрокистозная стромальная опухоль 8590/0</li> <li>❖ Лейдигоклеточная опухоль 8650/0</li> <li>❖ Сертоликлеточная опухоль 8760/0</li> <li>❖ Сертоликлеточная опухоль, злокачественная 8760/3 <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ <b>Только из клеток стромы полового тяжа</b></li> </ul> </li> <li>❖ Гранулезоклеточная опухоль взрослого типа 8620/3</li> <li>❖ Гранулезоклеточная опухоль ювенильного типа 8622/1</li> <li>❖ Опухоль из клеток Сертоли 8640/1</li> <li>❖ Опухоль из клеток половых тяжей с кольцевыми трубочками 8623/1 <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ <b>Смешанные опухоли стромы полового тяжа</b></li> <li>➤ <b>Опухоли Сертоли–Лейдига</b></li> </ul> </li> </ul>	

<ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Высокодифференцированная 8631/0 <ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Умеренно дифференцированная 8631/1</li> <li>С гетерогенными элементами 8634/1</li> </ul> </li> <li>❖ Низкодифференцированная 8631/3 <ul style="list-style-type: none"> <li>С гетерогенными элементами 8634/3</li> </ul> </li> <li>❖ Ретиформная 8633/1 <ul style="list-style-type: none"> <li>С гетерогенными элементами 8634/1</li> </ul> </li> <li>❖ Опухоли стромы полового тяжа, неспецифические 8590/1</li> </ul>	
--	--

*\*под редакцией R. Kurman, M. Carcangiu, C. Herrington и R. Young*

*Примечание:*

*0 — доброкачественная опухоль*

*1 — неопределенный потенциал злокачественности или пограничная опухоль*

*2 — карцинома in situ, или интраэпителиальная неоплазия III степени*

*3 — злокачественная инвазивная опухоль*

Поскольку настоящая диссертационная работа посвящена эпителиальным опухолям яичников, мы уделим внимание в описании гистологических подтипов именно этой группе новообразований.

*Доброкачественные серозные опухоли.* Наиболее распространенная группа ОЯ (28,8-57,8%). Могут быть как односторонними, так и двусторонними, как правило, это однокамерные новообразования, округлой или овоидной формы с гладкой капсулой, внутренняя поверхность которой может содержать папиллярные разрастания, эластической консистенцией. Средние размеры варьируют от 6 до 15 см, редко - более 15 см. Диагностическим критерием для серозной цистаденомы принят размер опухоли более 1 см (образования менее 1 см следует расценивать как инклюзионную кисту). Цистаденомы в своей структуре могут содержать участки пограничной опухоли; если изменения занимают менее 10% объема эпителия, их следует трактовать как «серозную цистаденому (аденофиброму) с очаговой пролиферацией эпителия».



Термины «серозная пограничная опухоль» (СПОЯ) и «атипическая пролиферирующая серозная опухоль» равноценны, в то время как термин «серозная опухоль с низким потенциалом злокачественности» не является пограничной опухолью, а относится к группе злокачественных опухолей I типа (low grade серозная аденокарцинома). СПОЯ представляют собой новообразования с низким злокачественным потенциалом. Данным новообразованиям свойственна микроинвазия. Микроинвазия определена как кластеры опухолевых клеток в строме с обильной эозинофильной цитоплазмой менее 5 мм в наибольшем измерении, при этом наличие микроинвазии не влияет на прогноз заболевания. В новой классификации сохранена категория имплантов и их разделение на неинвазивные (эпителиальные и десмопластические) и инвазивные. Кроме этого отмечено, что возможно выявление отдельных эозинофильных опухолевых клеток, близких по цитологическим признакам к высокодифференцированной серозной карциноме, без явных признаков инвазии, наличие которых не влияет на прогноз. Ссылаясь на исследование К. Bell и соавт. [29], редакторы классификации отмечают, что инвазивные импланты значительно ухудшают прогноз заболевания и подчеркивают, что их следует расценивать как высокодифференцированную серозную карциному. По степени злокачественности опухоль приравнена к карциноме *in situ*.

В группе злокачественных серозных опухолей выделяются высокодифференцированная и низкодифференцированная серозная аденокарцинома.

Низкодифференцированная серозная карцинома (HGSC) — аденокарцинома, представленная клетками с выраженной ядерной атипией, формирующими сосочки, железистые структуры, солидные поля. В настоящее время основным источником развития низкодифференцированных серозных карцином яичников считается эпителий маточных труб [30-32].

В 30–50% случаев HGSC поражает оба яичника, при этом размер опухоли, как правило, колеблется в пределах 10–20 см в диаметре, зачастую образования многокамерные, имеют гладкую или крупнобугристую поверхность. Подавляющее большинство серозных карцином яичников имеет кистозное-солидное строение. Для дифференциальной диагностики эпителиальных опухолей яичника наибольшее внимание уделяется маркерам WT1, PAX8, p53, ER, PR, CDKN2A. При обсуждении генетического профиля HGSC отмечена значительная частота встречаемости мутаций TP53, BRCA1, BRCA2 и высокая нестабильность генома.

*Муцинозные опухоли* - новообразования с эпителием кишечного типа: опухоль способна достигать гигантских размеров, почти всегда многокамерная, с вариабельной толщиной внутренних перегородок, внутренняя поверхность капсулы выстлана клетками цилиндрического эпителия, способного продуцировать муцин.

В группу *пограничных муцинозных опухолей* входят только опухоли кишечного типа. Опухоли высоко гетерогенные, с чем связаны основные трудности в их дифференциальной диагностике. Морфологическим критерием пограничной опухоли признана пролиферация более 10% клеток эпителия, обычно опухоли характеризуются слабой клеточной атипией. Термин «*псевдомиксома яичника*» используется для муцинозных опухолей с выраженным слизееобразованием, формированием «озер» бесклеточной слизи, но не является самостоятельным нозологическим вариантом [33, 34]. При описании иммунопрофиля пограничных муцинозных опухолей внимание уделяется экспрессии CK7, CK20, PAX8, ER, PgR. Среди *злокачественных муцинозных опухолей* выделяют только муцинозную карциному яичника (3-4% всех первичных карцином яичника). Наиболее часто обнаруживаются молекулярно-генетические нарушения в соматических клетках – мутации KRAS. Генетические исследования подтверждают поэтапную теорию развития муцинозных опухолей: мутации KRAS выявляются в

доброкачественных, пограничных и злокачественных опухолях в 75% наблюдений. Повышенная экспрессия HER2 наблюдается в 15-20% этих опухолей [33, 34]. Дифференциальная диагностика первичных муцинозных аденокарцином с метастатическим поражением / первичным ЗНО желудочно-кишечного тракта часто бывает затруднена, что является причиной неверной оценки частоты встречаемости муцинозных новообразований яичника, о чем свидетельствуют большинство раннее опубликованных исследований [33, 34].

*Эндометриоидные опухоли.* К доброкачественным эндометриоидным опухолям относятся эндометриоидная цистаденома и цистаденофиброма, к которым в последнее время добавлена эндометриоидная киста (эндометриома). Эндометриоидные пограничные опухоли встречаются крайне редко и характеризуются относительно благоприятным течением.

*Эндометриоидная аденокарцинома* - злокачественная эпителиальная опухоль яичника, напоминающая по своему строению эндометриоидную карциному матки. На их долю приходится 10-15% всех карцином яичника. Около 42% опухолей возникает из очагов эндометриоза в яичнике или иных эндометриоидных гетеротопиях в полости таза, в 15-20% отмечается сочетание с карциномой эндометрия. В отличие от серозных карцином, клетки эндометриоидных раков не обладают выраженным полиморфизмом и не имеют ресничек. Дополнительными морфологическими критериями, свидетельствующими об эндометриоидной дифференцировке ОЯ, служат очаги плоскоклеточной метаплазии и остатки очагов эндометриоза или «шоколадных» кист как в пораженном опухоли, так и в интактном яичнике.

*Светлоклеточные опухоли.* Светлоклеточные карциномы составляют до 5 % в структуре злокачественных эпителиальных новообразований яичника и относятся к группе эндометриоз-ассоциированных опухолей. Они выявляются на ранних стадиях, имеют латентное течение и особый профиль молекулярных нарушений. К наиболее распространенным мутациям относятся мутации

ARID1A (46-57%), PIK3CA (40%) и PTEN (8,3%). Большинство мутаций PIK3CA (71%) встречаются в ARID1A дефицитных карциномах. Светлоклеточная карцинома, связанная с синдромом Линча, обычно ассоциируется с генеративными мутациями в MSH2 и в отличие от серозных карцином возникает в более молодом возрасте, является высокоагрессивным и низко чувствительным к стандартным схемам химиотерапии [35].

*Опухоли Бреннера* заменили группу переходноклеточного рака яичника. В качестве теории гистогенеза опухолей Бреннера рассматривается их происхождение из гнезд Вальтхарда. В рамках пограничных опухолей используется сопоставление с неинвазивной уротелиальной карциномой, а участки с выраженной клеточной атипией рекомендовано описывать как фокусы интраэпителиальной карциномы. В микроскопическом описании *злокачественной опухоли Бреннера* обсуждаются участки плоскоклеточной дифференцировки и муцинозной метаплазии, акцентировано внимание на трудностях диагностики инвазии из-за выраженного фиброза. Инвазия стромы часто бывает незаметной, важным диагностическим признаком является десмопластическая реакция вокруг эпителиальных тяжей. Иммунопрофиль напоминает доброкачественные опухоли Бреннера с переменной структурой экспрессии в инвазивном компоненте. В клетках обнаруживаются мутации PIK3CA (экзон 9). Эти опухоли имеют относительно благоприятный прогноз и чувствительны к препаратам платины.

*Серомуцинозные опухоли* — нозологическая группа, объединяющая новообразования смешанного типа. Доброкачественные серомуцинозные образования составляют не более 1% опухолей яичника и характеризуются благоприятным прогнозом. Пограничные серомуцинозные опухоли вместе с эндометриоидными карциномами и светлоклеточными карциномами составляют группу «опухолей, развивающихся из эндометриоза» [36]. Важнейшим звеном патогенеза этих новообразований является инактивирующая мутация ARID1A — гена-супрессора опухолевого роста,

кодирующего белок BAF250a комплекса SWI-SNF-A, участвующего в remodelировании хроматина [37]. В качестве причин мутации рассматривают специфическое микроокружение эпителия эндометриодных кист, богатое свободными радикалами кислорода (результат окисления железа) [38]. Это событие — один из ранних этапов канцерогенеза и развития опухолей из очагов эндометриоза, вероятно, обозначающее новый генетический паттерн опухолей яичника.

Сведений о серомуцинозной аденокарциноме крайне мало. Авторы раздела ссылаются на единственную работу Н. Shappell и соавт. [39], в которой описано 7 серомуцинозных карцином из 54 изученных опухолей этого типа. Среди них преобладали папиллярные опухоли с экспансивным типом инвазии.

Недифференцированная карцинома — редкий агрессивный вариант рака яичника без специфической дифференцировки, часто ассоциирована с эндометриозом. Дефицит белков репарации ДНК был найден почти в половине опухолей, что обуславливает их агрессивное поведение [28].

Гистотип опухоли — важный клиничко-морфологический показатель, влияющий на выбор тактики лечения, прогноз заболевания, а также коррелирующий с показателями выживаемости. К числу значимых для прогноза и лечения факторов относится также морфологическая степень опухолевой дифференцировки и стадия онкологического процесса (для пограничных и злокачественных ОЯ). С учетом этого FIGO была предложена система определения степени злокачественности (система градации — Grade), основанная на соотношении железистых и солидных участков внутри опухоли:

Grade (G) 1 — < 5% площади опухоли приходится на солидные участки;

Grade II — на солидные участки приходится 5–50% площади опухоли;

Grade III — > 50% площади опухоли представлена солидными структурами.

Эта система не учитывала такие морфологические критерии степени злокачественности как папиллярные структуры, характерные для карцином яичников, и показатели митотической активности. В связи с чем группой японских авторов была предложена система градации опухолей яичников, в которой использовались следующие микроскопические критерии: гистологическая структура, ядерный полиморфизм и митотическая активность:

1. Гистологическая структура определялась по соотношению участков железистого, папиллярного и солидного строения. Преобладающей структуре присваивался балл — 1, 2 или 3 соответственно.

2. Ядерный полиморфизм оценивался по изменениям размеров и формы ядер, структуры хроматина, ядерно-цитоплазматическому отношению и наличию ядрышек. 1 балл присваивался если клеточные ядра опухолевых клеток были относительно одинаковых размеров (вариации диаметров не превышали 2:1), ядерно-цитоплазматическое отношение было низким, конденсация хроматина и ядрышки, практически, не определялись; 2 балла присваивалось в случаях, когда ядра опухолевых клеток имели промежуточные размеры (колебания диаметров от 2:1 до 4:1), определялась умеренная конденсация хроматина и немногочисленные умеренно выраженные ядрышки; 3 балла присваивалось опухолям с выраженным ядерным полиморфизмом (параметры диаметров  $> 4:1$ ), высоким ядерно-цитоплазматическим отношением, выраженной конденсацией хроматина, многочисленными крупными эозинофильными ядрышками.

3. Митотический режим оценивался в 10 полях зрения при «большом увеличении» (объектив  $\times 40$ , окуляр  $\times 10$ ). 1 балл — до 9 митозов; 2 балла — 10–24 митозов; 3 балла — 25 и более фигур митозов.

Для определения степени злокачественности (Grade, G) производился суммарный подсчет баллов по всем микроскопическим показателям (Таблица 2):

**Таблица 2.** - Бальная система определения степени злокачественности

<b>G1</b>	3—5 баллов	высокодифференцированная карцинома
<b>G2</b>	6—7 баллов	умереннодифференцированная карцинома
<b>G3</b>	8—9 баллов	низкодифференцированная карцинома

Получившаяся система достаточно проста для использования в практической медицине и достоверно коррелирует с показателями выживаемости больных серозным, муцинозным и эндометриодным раком [40-43].

**Таблица 3.** Универсальная система градации для опухолей яичников

<b>Grade</b>	<b>Преимущественное гистологическое строение опухоли</b>	<b>Клеточная и ядерная атипия</b>	<b>Митотическая активность</b>
<b>G1</b>	Железистое	Легкая	0-9
<b>G2</b>	Железисто-папиллярное	Умеренная	10-24
<b>G3</b>	Солидное	Выраженная	>25

#### 1.4. Стадирование опухолевого процесса

Стадия заболевания определяется в соответствии классификации, принятой Гинекологическим онкологическим комитетом Международной Федерации гинекологов и акушеров TNM (8-е издание, 2017) и FIGO (2014) (табл. 4). Эта классификация предусматривает определение стадии заболевания только после визуальной оценки распространения опухолевого процесса (хирургическая стадия) и проведения морфологического исследования операционного материала (морфологическая стадия).

**Таблица 4. - Классификация рака яичников (TNM (8-е издание, 2017) и FIGO (2014))**

<i>T — размер опухоли</i>		
<b>TNM</b>	<b>FIGO</b>	
<b>TX</b>		Недостаточно данных для оценки первичной опухоли
<b>T0</b>		Первичная опухоль не определяется
<b>T1</b>	<b>I</b>	Опухоль ограничена яичниками
<b>T1a</b>	<b>IA</b>	Опухоль ограничена одним яичником (капсула не повреждена, нет опухолевых разрастаний на поверхности яичника) или маточной трубой, нет злокачественных клеток в асцитической жидкости или смывах из брюшной полости
<b>T1b</b>	<b>IB</b>	Опухоль ограничена одним или двумя яичниками (их капсулы не повреждены) или маточными трубами, нет опухолевых разрастаний на поверхности яичников и труб, нет злокачественных клеток в асцитической жидкости или смывах из брюшной полости
<b>T1c</b>	<b>IC</b>	Опухоль ограничена одним или двумя яичниками и сопровождается любым из следующих факторов:
<b>T1c1</b>	<b>IC1</b>	Распространение содержимого опухоли при операции
<b>T1c2</b>	<b>IC2</b>	Повреждение капсулы до операции или вовлечение поверхности яичника/маточной трубы
<b>T1c3</b>	<b>IC3</b>	Наличие злокачественных клеток в асцитической жидкости или перитонеальных смывах
<b>T2</b>	<b>II</b>	Опухоль поражает один или два яичника или маточные трубы с вовлечением малого таза ниже тазового кольца или первичный рак брюшины
<b>T2a</b>	<b>IIA</b>	Врастание и/или импланты на поверхности матки и/или трубах и/или яичниках
<b>T2b</b>	<b>IIB</b>	Интраперитонеальное распространение в пределах малого таза
<b>T3</b> <b>и/или</b> <b>N1</b>	<b>III</b>	Опухоль поражает один или оба яичника или маточные трубы или первичная тазовая карцинома с цитологически или гистологически подтвержденным поражением брюшины за пределами малого таза и/или метастазами в регионарных лимфатических узлах
<b>N1</b>	<b>IIIA1</b>	Метастазы в забрюшинных лимфатических узлах
<b>N1a</b>	<b>IIIA1i</b>	Метастазы в лимфатических узлах не более 10 мм в наибольшем измерении
<b>N1b</b>	<b>IIIA1ii</b>	Метастазы в лимфатических узлах более 10 мм в наибольшем измерении
<b>T3a</b>	<b>IIIA2</b>	Микроскопически выявленное поражение брюшины выше тазового кольца с/без метастазов в забрюшинных лимфатических узлах
<b>T3b</b>	<b>IIIB</b>	Макроскопические внутрибрюшинные метастазы за пределами таза до 2 см включительно в наибольшем измерении с/без метастазов в забрюшинных лимфатических узлах
<b>T3</b>	<b>IIIC</b>	Внутрибрюшинные метастазы за пределами таза более 2 см в наибольшем измерении с/без метастазов в забрюшинных лимфатических узлах (исключая распространение опухоли на капсулу печени или селезенки без вовлечения паренхимы)
<b>M1</b>	<b>IV</b>	Отдаленные метастазы (исключая внутрибрюшинные метастазы)
<b>M1a</b>	<b>IVA</b>	Цитологически доказанное поражение плевры при исследовании выпота/смыва
<b>M1b</b>	<b>IVB</b>	Метастазы в паренхиме органов и метастазы за пределами брюшной полости (включая паховые лимфатические узлы, лимфатические узлы за пределами брюшной полости)
<i>N — регионарные лимфатические узлы</i>		
<b>NX</b>		Регионарные лимфатические узлы не могут быть оценены
<b>N0</b>		Нет отдаленных метастазов
<b>N1</b>		Метастазы в регионарных лимфатических узлах
<b>N1a</b>		Метастазы в лимфатических узлах не более 10 мм в наибольшем измерении
<b>N1b</b>		Метастазы в лимфатических узлах более 10 мм в наибольшем измерении
<i>M — отдаленные метастазы</i>		
<b>M0</b>		Нет отдаленных метастазов
<b>M1</b>		Есть отдаленные метастазы
<b>M1a</b>		Цитологически доказанное поражение плевры при исследовании выпота/смыва



<b>M1b</b>	Метастазы в паренхиме органов и метастазы за пределами брюшной полости (включая паховые лимфатические узлы, лимфатические узлы за пределами брюшной полости)
------------	--

#### **Классификация pTNM**

**Категории pT и pN соответствуют клинической классификации, pM1 — микроскопически подтвержденные отдаленные метастазы. Примечание: категории pM0 и pMx недопустимы**

<b>pN0</b>	Микроскопически должно быть исследовано не менее 10 тазовых лимфатических узлов. При исследовании меньшего количества и отсутствии в них метастазов выставляется категория pN0
------------	--

### **1.5. Клиническая картина заболевания**

Отсутствие специфических клинических и диагностических маркеров, латентное течение, особенности распространения РЯ (имплантационное, гематогенное, лимфогенное) и низкая выявляемость заболевания на ранних стадиях приводят к неоптимальным результатам лечения у данной группы пациенток. В связи с этим пятилетняя выживаемость при всех стадиях не превышает 35%, при этом прогноз заболевания напрямую зависит от стадии на момент постановки диагноза [44, 45]. Пациенты с 1-й стадией заболевания имеют 5-летнюю выживаемость – 80-90 %, тогда как с 3-4 стадией болезни – 10-20 % [46]. Наиболее распространенными симптомами являются боли внизу живота или в пояснице, увеличение живота в объеме, диспепсия, нарушение менструального цикла, запоры и учащенное мочеиспускание с элементами недержания мочи, кишечная непроходимость.

### **1.6. Современные возможности клинических и лабораторных методов исследования в дифференциальной диагностике новообразований яичников**

В настоящее время ведущими медицинскими сообществами гинекологов-онкологов (SGO, ACOG) предложены стандарты обследования пациентов, включающие: 1) сбор анамнеза и клинический осмотр; 2) определение уровня СА – 125 в периферической крови пациенток, 3) ультразвуковое обследование с цветным доплеровским картированием (трансабдоминальное и трансвагинальное).

Дифференциальная диагностика новообразований яичников имеет решающее значение для выбора оптимальной тактики ведения пациента. На

сегодняшний день не существует эффективного и экономически оправданного скрининга. Все многоцентровые скрининговые исследования не показали позитивного влияния на уровень смертности, при этом зафиксировав отрицательные последствия: положительные результаты теста при обследовании бессимптомных женщин часто не находят подтверждения после хирургического вмешательства, в то время как реальные случаи рака нередко пропускаются. В связи с этим в 2012 году the US Preventive Services Task Force (USPSTF) пришли к выводу, что вред от скрининга РЯ перевесил возможную пользу, и дали рекомендации класса D против существующей модели скрининга у бессимптомных женщин [47].

Так, например, изолированное повышение уровня *CA-125*, на который были возложены большие надежды, часто связано с наиболее агрессивным серозным гистотипом рака яичников, но за 30 лет его непрерывного изучения выявлен целый ряд ограничений для его использования: наблюдается повышение данного маркера при ряде доброкачественных заболеваний (аденомиоз, наружный генитальный эндометриоз, миома матки, воспалительные заболевания половых органов) и даже при таких физиологических состояниях, как менструация, I триместр беременности, а также влияет этническая принадлежность/раса, ожирение и др [48]. Кроме того, диагностическая чувствительность CA-125 для РЯ серозного типа варьирует от 42 % (I–II стадии) до практически 100 % (IV стадия), что говорит о низкой эффективности при диагностике начального РЯ. Разработка новых биомаркеров для замены или в дополнение к CA125 остаётся в центре внимания многих научных исследований.

В 1999 году группой исследователей во главе с М. Schummer было установлено, что белок HE4 избыточно экспрессируется при РЯ. Уровень HE4 также меняется в зависимости от фаз менструального цикла и менопаузального статуса [49]. Первые сообщения об использовании HE4 как потенциального биомаркера РЯ были опубликованы в 2003 году М. Hellstrom и соавт. [50]. Наибольшая экспрессия HE4 выявлена при эпителиальном РЯ (в

основном серозном и эндометриоидном, в половине случаев при светлоклеточном и практически не обнаруживается при муцинозном РЯ). Однако, при других неовариальных эпителиальных раках уровень HE4 остаётся нормальным, что является важным критерием для дифференциальной диагностики [51].

В продолжении этих исследований были разработаны алгоритмы, в основе которых лежало определение уровня СА-125 в динамике: *Risk of Ovarian Cancer (ROC) и Parametric Empirical Bayes (PEB)*. Это позволило улучшить показатели чувствительности и специфичности однократного определения СА-125, но по-прежнему их диагностическая эффективность на ранних стадиях не соответствовала характеристикам скринингового теста.

Попытки выявить наиболее информативный метод дифференциальной диагностики объемных образований яичников на предоперационном этапе привели к созданию различных алгоритмов, включающих наряду с лабораторными показателями учет менопаузального статуса и визуализационные характеристики (ТВУЗИ): индекс малигнизации RMI (Risk of Malignancy Index), вычисляемый по формуле:

$$\mathbf{RMI} = \mathbf{M} \times \mathbf{U} \times \mathbf{CA125}, \quad (1)$$

где  $M$  — показатель, зависящий от менструального статуса женщины ( $M = 1$  — репродуктивный возраст,  $M = 4$  — постменопауза, которая определяется как отсутствие менструаций в течение одного года у пациенток старше 50 лет, а также перенесших гистерэктомию);  $U$  — показатель, соответствующий результатам УЗИ: по одному баллу начисляется при оценке ультразвуковых данных (размеров опухоли, многокамерности, солидных включений, локализации, наличия метастазов), соответственно  $U = 1$  при выявлении какого-либо из эхографических критериев,  $U = 4$ , если выявлены 2 или более дифференциально-диагностических признаков); и наконец,  $CA125$  — абсолютные значения концентрации маркера СА125 в сыворотке крови больной (табл. 5).

**Таблица 5. Критерии, использованные в алгоритме, и их балльная принадлежность**

Оцениваемые показатели	Баллы
<b>М - менопауза</b>	
не наступила	1
наступила	4
<b>U – ультразвуковые критерии</b>	
Одностороннее/двустороннее поражение	Наличие 1 критерия – 1 балл Наличие 2-х и более критериев – 4 балла
Размер опухоли	
Контур	
Толщина капсулы	
Папиллярные разрастания	
Многокамерность	
Толщина перегородок	
Свободная жидкость в брюшной полости	
Метастазы	
СА-125 – концентрация в сыворотке крови	
Значения RMI < 25 соответствовали низкому риску малигнизации, 25–200 — промежуточному риску и > 200 — высокому риску.	

**Алгоритм Risk of Malignancy Index (RMI)** предполагает количественную оценку риска рака яичников и скорее служит для констатации необходимости хирургического лечения, чем для проведения скрининга или дифференциальной диагностики между доброкачественным новообразованием и раком яичников [52]. В связи с этим для повышения специфичности и чувствительности методов ранней диагностики рака яичников продолжались поиски дополнительных биомаркеров, а также разрабатывались алгоритмы обследования, позволяющие исключить субъективные факторы (операторозависимость).

С этой целью был создан алгоритм **ROMA** - логистическая регрессионная модель **Risk of Ovarian Malignancy Algorithm (ROMA)** с использованием биомаркеров СА125 и HE4 (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm (ROMA)), позволяющая разделить риск малигнизации на низкий и высокий у пациенток с новообразованием в проекции придатков матки, и адаптированная к менопаузальному статусу пациентки. Прогностическая ценность ROMA рассматривалась в проспективном многоцентровом двойном слепом исследовании с участием 503 пациенток после хирургического лечения.

В 2009 г. на ежегодной встрече общества гинекологов-онкологов США (Society of Gynecologic Oncologists annual meeting) Moore и соавторы представили сравнительные данные использования двух алгоритмов - RMI и ROMA, причем последний значимо превосходил первый по своей прогностической ценности для всех стадий заболевания. При использовании алгоритма ROMA 95% женщин с инвазивным эпителиальным раком яичников были направлены в специализированные центры для проведения лечения квалифицированными онкологами-гинекологами. Важно, что 75% женщин с доброкачественными образованиями избежали направления к онкологу и прошли хирургическое лечение в обычных гинекологических клиниках. Прогностическая ценность алгоритма подтверждена в двух пилотных исследованиях и в крупном национальном испытании. Как известно, тест на СА125 демонстрирует ложноположительный результат чаще у женщин в пременопаузе, алгоритм ROMA позволяет повысить чувствительность диагностического метода независимо от их менопаузального статуса [53].

### **Расчет прогностического индекса (predictive index, PI, ПИ)**

При вычислении ПИ целесообразно использовать специально разработанные уравнения в зависимости от менопаузального статуса женщины. Для расчета показателя значения HE4 и СА125 вставляют в разработанные уравнения алгоритма.

1. Женщины в пременопаузе:

$$\text{ПИ} = -12,0 + 2,38 \times \ln[\text{HE4}] + 0,0626 \times \ln[\text{CA125}], \quad (2)$$

2. Женщины в постменопаузе:

$$\text{ПИ} = -8,09 + 1,04 \times \ln[\text{HE4}] + 0,732 \times \ln[\text{CA125}], \quad (3)$$

Для расчета значений и построения алгоритма ROMA полученное значение ПИ вносят в следующее уравнение:

$$\text{ROMA (\%)} = \exp(\text{PI}) / [1 + \exp(\text{PI})] \times 100, \quad (4)$$

Далее обследуемых пациенток в зависимости от рассчитанных результатов разделяют на группы высокого и низкого риска.

Женщины в пременопаузе:

- высокий риск эпителиального РЯ — ROMA >12,9%;
- низкий риск эпителиального РЯ — ROMA <12,9%. Женщины в постменопаузе:

- высокий риск эпителиального РЯ — ROMA >24,7%;
- низкий риск эпителиального РЯ — ROMA <24,7%%.

За последние годы в мире было проведено 4 крупнейших исследования, в которых оценивались положительные стороны скрининга, а также потенциальный вред и влияние на качество жизни пациенток. В два британских исследования по скринингу РЯ (*The UK Pilot and UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening UKCTOCS*) были включены женщины постменопаузального периода от 45 лет и старше и от 50 до 74 лет. В скрининговое исследование рака простаты, легких, колоректального рака и рака яичников (*PLCO*) были включены женщины в возрасте от 55 до 74 лет; а в исследование *QUEST* вошли женщины от 30 лет и старше.

Рандомизированное контролируемое исследование **PLCO (The Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Randomized Controlled Trial)** включало 78 216 женщин, которым был проведен ежегодный скрининг (n = 39 105) или обычное наблюдение (n = 39 111) в 10 скрининговых центрах по всей территории Соединенных Штатов в период с ноября 1993 года по июль 2001г.

Ежегодный скрининг в первой группе включал определение уровня СА-125 в течение 6 лет и трансвагинальное УЗИ в течение 4 лет, тогда как во

второй группе участницы получали стандартную медицинскую помощь. Медиана наблюдения составила 12,4 года [54].

В результате было выявлено отсутствие статистически значимой разницы в уровне заболеваемости и смертности между исследованными группами пациентов. Однако из 3285 женщин с ложноположительными результатами 1080 прошли хирургическое лечение; из них 163 женщины имели как минимум 1 серьезное осложнение, что составило 15 %. Ложноположительные результаты привели к тому, что в группе ежегодного скрининга большее число женщин (на 33 %) подверглись серьезным операциям. Помимо затрат на медицинское обслуживание, некоторые пациентки, у которых в конечном итоге не был диагностирован рак яичников, имели серьезные медицинские осложнения, связанные с диагностическими ошибками программы скрининга.

Самым крупным ( $n = 202\ 546$ ) из последних исследований является **UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS)**, в котором приняли участие 13 центров Национальной службы здравоохранения в Англии, Уэльсе и Северной Ирландии [55].

В исследование было включено 202 638 женщин в возрасте от 50 до 74 лет в постменопаузе, которые были рандомизированы на 3 группы: группа 1, которой был проведен ежегодный мультимодальный скрининг, включающий определение уровня СА – 125 с учетом **ROCA** (алгоритм определения риска развития рака яичников) и трансвагинальной УЗ-исследование, группа 2, которой выполняли ежегодное УЗИ, и 3-я группа – без дополнительных вмешательств.

Не было обнаружено существенных различий в уровне смертности, однако число женщин, которым была проведена необоснованная диагностическая операция в более ранних исследованиях, сократилось. В исследовании UKCTOCS применялся более детальный подход благодаря использованию алгоритма, что позволяло выделить 3 группы риска для последующего наблюдения. Соответственно, частота неоправданных

операций была ниже в группе CA-125 ROCA, чем в группе, получавшей только трансвагинальное ультразвуковое исследование, а также по сравнению с группой скрининга в исследовании PLCO (1% против 3%). Кроме того, и частота хирургических осложнений в исследовании UKSTOCS была ниже, чем в исследовании PLCO (3 % против 15 % соответственно).

Таким образом, все известные скрининговые программы были основаны на использовании маркера CA-125 и трансвагинального ультразвукового исследования малого таза по отдельности или их комбинации и не дали оснований считать, что польза от их применения превышает отрицательные последствия.

В течение десятилетий исследователи ведут поиск белковых биомаркеров, которые можно было бы включить в клинические испытания для выявления ранних стадий рака. При сочетанном использовании онкомаркеров CA125 и HE4 (человеческий эпидидимальный секреторный белок) чувствительность составила 84%, специфичность – 98,5%. Эти два биомаркера сами по себе недостаточно чувствительны или специфичны для скрининга РЯ в общей популяции женщин, поэтому были одобрены FDA только для мониторинга возможного рецидива рака [56]. Однако по решению консенсуса ESGO 2018 использовать HE4 для этих целей также не рекомендуется из-за низкой специфичности.

Комбинация биомаркеров – CA125, HE4, CEA (раковый эмбриональный антиген) и VCAM-1 (васкулярная молекула клеточной адгезии-1) – у здоровых женщин позволяет диагностировать патологию с чувствительностью 86% и специфичностью – 98%. Были предприняты попытки создания одновременного скрининга десятков биомаркеров в мультиплексном анализе. Например, Trabert et al. [57] проанализировали образцы сывороток крови участниц исследования PLCO, у которых в последствии развился рак. Они изучили уровни 60 маркеров иммунитета и воспаления с помощью коммерческих аналитических панелей и обнаружили, что четыре белка (С-реактивный белок, интерлейкин-1 $\alpha$ , интерлейкин-8 и



фактор некроза опухоли- $\alpha$ ) были связаны с увеличением риска последующего развития рака яичников. Исследования, подобные этим, предполагают, что возможно идентифицировать подмножество биомаркеров, которые обнаруживают ранние стадии рака яичников с приемлемой эффективностью для скрининга населения. На сегодняшний день созданы и протестированы панели, содержащие помимо СА -125 и HE 4 еще 90 белков-онкомаркеров, такие как ERBB2, ERBB3, ERBB4, рецептор фактора роста эндотелия сосудов 2 (VEGFR2), мидкин, калликреин 6, калликреин 11, фолатный рецептор альфа, интерлейкин-6 и многие другие [58]. Несмотря на незначительное повышение чувствительности и специфичности относительно стандартных тестов, уровень экономических затрат не позволит интегрировать данные тесты в общепопуляционные скрининговые программы.

В 2009 году FDA был одобрен *OVA1 тест* – мультимаркерный алгоритм, включающий 5 потенциальных биохимических маркера для скрининга рака яичников: транстиретин, аполипопротеин А1,  $\beta$ 2-микроглобулин, трансферрин и СА – 125 [59]. Разработчики этого теста - Vermillion, Inc и Quest Diagnostics сообщили о его > 90%-й чувствительности и 90%-й прогностической ценности как у молодых женщин, так и среди женщин в постменопаузе [60].

Активно ведутся исследования по протеомному скринингу аутоантител, ассоциированных с опухолью. Каакс и его коллеги [61] провели проспективный анализ на выбранной панели из 4 аутоантител против *TP53*, *CTAG1A*, *CTAG2* и *NUDT11*, используя образцы сыворотки, собранные за 36 месяцев до постановки диагноза у 194 больных раком яичников и 705 участников контрольной группы. Добавление 4-х аутоантител к СА125 не улучшало чувствительность при схожей 98% специфичности. Недавний обзор мировой литературы показал, что 6 отдельных аутоантител против ЕрСАМ, интерлейкина-8, PLAT, MDM2, с-Мус и НОХА7 обеспечивают чувствительность от 39% до 67% при специфичности от 98% до 100% для выявления рака яичников на всех стадиях заболевания [62]. Эти кандидаты и

другие оцениваются в сочетании с белковыми биомаркерами, но пока не показали своих преимуществ.

*Циркулирующие опухолевые клетки (CTCs)* и циркулирующая бесклеточная ДНК (сцДНК) были использованы в качестве диагностических и прогностических маркеров при многих типах рака, включая рак яичников. Эти методы имеют специфические проблемы, включая преаналитические вопросы, касающиеся объема пробы-подготовки, надлежащих пробирок для взятия пробы, хранения образцов и времени анализа, контроля качества и аналитической валидации анализов. В настоящее время не существует стандартных методов выделения и обнаружения CTCs или сцДНК в кровотоке, и лишь немногие исследования привлекли большие группы пациентов с установленным РЯ. Необходимы дальнейшие исследования, касающиеся валидации, стандартизации и контроля качества анализов, прежде чем применять этот подход в клинической практике (ESGO 2018) [63].

*МикроРНК (miRNAs)* представляют собой последовательности, состоящие из 18–22 нуклеотидов, являются посттранскрипционными регуляторами экспрессии генов. На сегодняшний день выявлено несколько тысяч разновидностей микроРНК. Известно, что профили микроРНК являются тканеспецифичными, а также могут изменяться при развитии патологических процессов. Единичная микроРНК может регулировать активность сотен генов. С помощью микроРНК регулируется 90 % человеческого генома; таким образом, знание информации о небольшом количестве miRNAs может передавать информацию о тысячах генов-мишеней. В 2008 году Taylor et al. впервые сообщили, что 8 экзосомных miRNA (miR-21, miR-141, miR-200a, miR-200b, miR-200c, miR-203, miR-205 и miR-214) из сывороток были повышены у больных раком яичников по сравнению с доброкачественным контролем. Недавно Yokoі et al. разработали новую прогностическую модель с использованием комбинации 8 циркулирующих сывороточных микроРНК (miR-200a-3p, miR-766-3p, miR-26a-5p, miR-142-3p, let-7d-5p, miR-328-3p, miR-130b-3p и miR-374a-5p),

которые способны отличать пациентов с РЯ от здоровых с высокой чувствительностью и специфичностью (0,92 и 0,91 соответственно) [64]. Таким образом сейчас ясно, что исследование микроРНК имеет достаточно хорошие перспективы в диагностике рака яичников, в том числе и с помощью неинвазивных серологических тестов. Тем не менее неоднозначность и разрозненность результатов не позволяют пока выделить четких и надежных маркеров для использования в клинике.

Изменение метаболизма внутри опухоли является характерным признаком злокачественных новообразований. Существенное изменение конформации молекулы альбумина наблюдается у больных раком, что было показано с использованием флюорисцентных методов и спектроскопии электронного парамагнитного резонанса (ЭПР). В клинических анализах при помощи метода ЭПР онкологических пациентов было выявлено специфическое изменение конформации альбумина, что может перспективно использоваться как маркер для ранней малоинвазивной диагностики злокачественных опухолей с достаточно высокой чувствительностью и специфичностью. В настоящее время значимое место среди исследуемых явлений занимает изменение молекулярных структур и конформационных характеристик различных медиаторов, образующихся в организме при наличии злокачественной опухоли, а также осуществляется активный поиск новых, более информативных показателей для оценки состояния организма в норме и при патологических состояниях. Доступными объектами исследований являются конформационные характеристики и другие физико-химические свойства основных белков организма, в частности альбумина сыворотки крови.

***Сывороточный альбумин*** – наиболее распространенный белок крови, функциями которого являются регуляция онкотического давления, связывание и транспорт множества низкомолекулярных веществ (билирубина, жирных кислот, желчных пигментов, холестерина), лекарственных

препаратов, различных медиаторов и токсинов [65], сохранение рН крови [66], а также антиоксидантная функция [67].

Транспортные и конформационные свойства альбумина зависят от расположения трехмерных структур связывающих сайтов в его молекуле и могут нарушаться при различных патологических состояниях: эндотоксемии, печеночной недостаточности, гестозе беременных, шизофрении, онкологических заболеваниях [68-71].

Развитие злокачественных новообразований вызывает специфические изменения в составе белков крови, характеризуется состоянием выраженной гипопроотеинемии, обусловленной нарушением синтезирующей функции печени, расходом альбумина в качестве пластического материала опухолевой ткани, нарушением питания, потерями белков при образовании экссудатов в брюшной и плевральной полостях, ускоренном катаболизме [72]. Поэтому определение содержания общего белка и альбумина в сыворотке крови является обязательным в динамическом наблюдении онкологических больных. Однако нормальная концентрация альбумина далеко не всегда означает его нормальное функционирование. Белок, у которого первичная структура вполне нормальна, но нарушена вторичная и/или третичная структура, не может эффективно выполнять свою транспортную функцию [73].

### **1.7. Современные возможности лучевой диагностики новообразований яичников**

В данный момент происходит сдвиг парадигмы и теперь визуализация играет значимую роль в предоперационной характеристике подтипа опухоли яичников, а не только в оценке метастатического процесса. Ни один из алгоритмов биохимической диагностики рака яичников на данный момент не показал убедительных преимуществ перед УЗИ, выполненным на аппарате экспертного уровня [74].

Методом первого уровня в инструментальной диагностике является именно УЗИ, дополненное цветовым доплеровским картированием. Этот метод обладает высокой чувствительностью (по данным различных авторов, от 88 до 100 %). Вместе с тем специфичность при этом колеблется в широких пределах (от 39 до 89 %), что обусловлено высокой зависимостью данного исследования от опыта оператора [2, 75].

Когда проведенное УЗИ не позволяет отнести опухоль ни в категорию доброкачественных, ни в категорию злокачественных, что встречается, по мнению экспертов ESUR, у 20% пациенток— рекомендовано использование МРТ в качестве «золотого стандарта» уточняющей диагностики.

С целью стадирования и оценки резектабельности при распространенном раке яичников в большинстве случаев используется как МРТ, так и КТ с контрастным усилением. Имеются публикации, в которых достоверность КТ в оценке резектабельности опухолевого процесса на стадиях III–IV по FIGO оценивается в 63 %, в связи с чем авторы рекомендуют отказаться от данной методики при решении вопроса о возможности оперативного лечения этой группы пациенток [76, 77].

### **1.7.1. Ультразвуковая диагностика**

УЗ-исследование органов малого таза – «золотой стандарт» диагностики опухолей яичника. Трансвагинальное УЗИ необходимо использовать независимо от менопаузального статуса пациентки, а при больших размерах опухоли выполнять трансабдоминальное УЗИ (категория рекомендаций А; уровень доказательности 2). Комплексная оценка врачом-экспертом клинических, ультразвуковых данных и доплеровских характеристик, позволяет повысить чувствительность метода. International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) Group на основании рандомизированных исследований разработала ультразвуковые критерии новообразований яичников («В-правило» для доброкачественных и «М-правило» для злокачественных опухолей (табл.6, рис.1)), чувствительность и специфичность которых

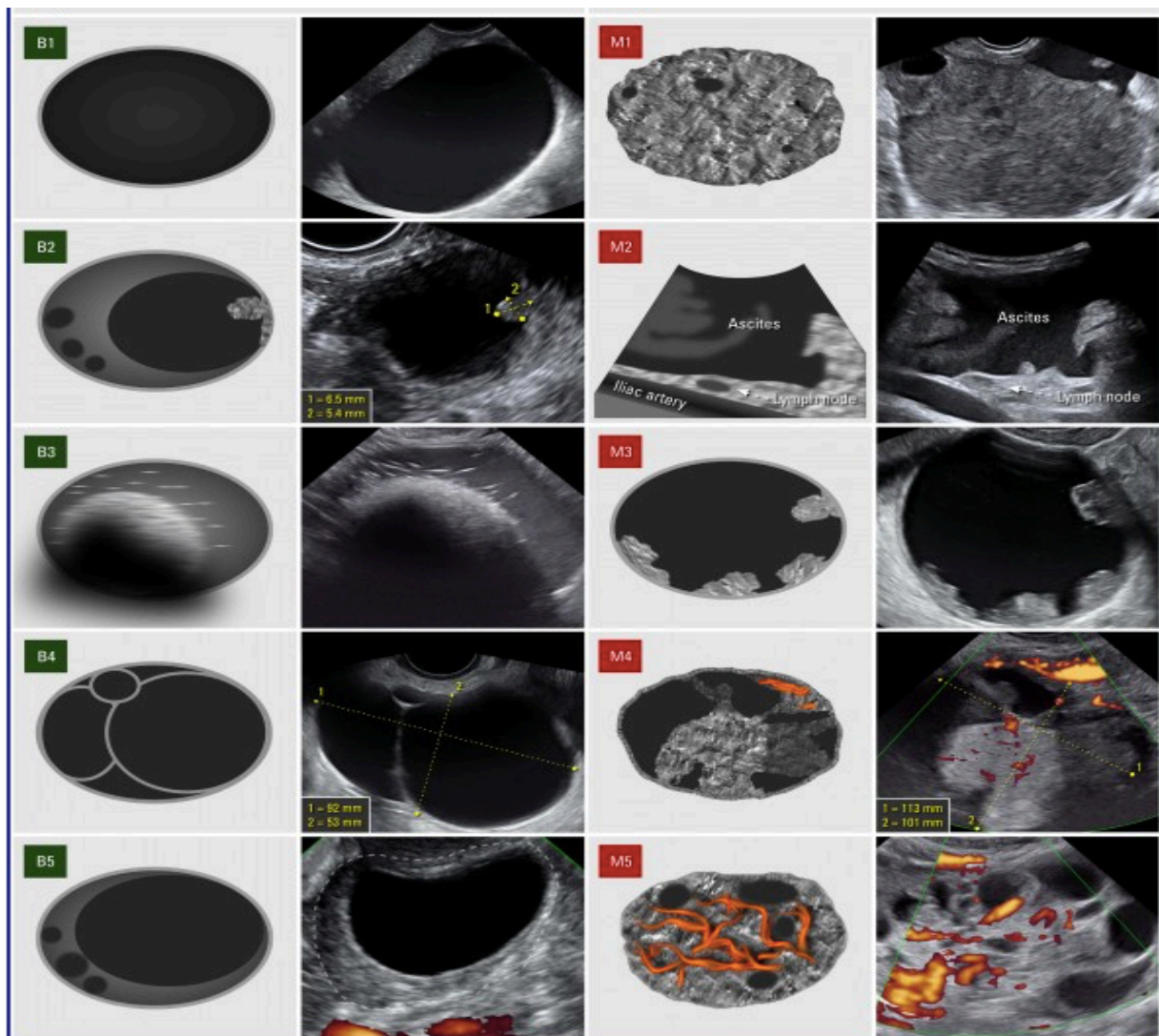
достигают 95 и 91 % соответственно [78]. УЗ-признаки злокачественности новообразования (М-признаки) и УЗ-признаки доброкачественности (В-признаки) представлены в табл.6.

По IOTA образование расценивают как злокачественное, если присутствует хотя бы один М-признак и нет ни одного В-признака. Если присутствует хотя бы один В-признак и нет ни одного М-признака, образование считают доброкачественным. При отсутствии М- и В-признаков или, наоборот, присутствии и М-, и В-признака образование расценивают как неопределенное [79].

*Таблица 6. - Классификация признаков доброкачественности и злокачественности новообразований яичников по IOTA [78]*

<b><u>Классификация признаков доброкачественности и злокачественности новообразований яичников по IOTA</u></b>	
<b><i>Признаки доброкачественности (В-признаки)</i></b>	<b><i>Признаки злокачественности (М-признаки)</i></b>
<b>1. Однокамерное образование</b>	1. Солидное образование неравномерной структуры
<b>2. Солидный компонент, максимальный размер которого &lt; 7 мм</b>	2. Асцит
<b>3. Гладкостенная многокамерная киста диаметром &lt; 10 см</b>	3. Как минимум 4 папиллярных разрастания
<b>4. Акустическая тень</b>	4. Неоднородное многокамерное образование > 10 см
<b>5. Аваскулярность при цветном доплеровском картировании</b>	5. Гиперваскуляризация

**Рисунок 1.** - Международная группа по анализу опухолей яичников (International Ovarian Tumour Analysis [IOTA] group). Признаки злокачественности (М-признаки) и доброкачественности (В-признаки) новообразований яичников.



Клинические рекомендации Министерства Здравоохранения РФ по диагностике и лечению доброкачественных новообразований яичников с позиции профилактики рака (2018) регламентировали возможность динамического наблюдения простых и однокамерных кист диаметром до 5 см у бессимптомных пациенток в постменопаузе с нормальным уровнем СА-125, первым контрольным обследованием через 4–6 мес. и последующим ультразвуковым наблюдением 1 раз в год при отсутствии изменений в динамике [80].

### 1.7.2. O-RADS - система стратификация риска злокачественности ОЯ

Опубликованная в 2018 году система стратификации и управления рисками O-RADS US была разработана для улучшения методов оценки и интерпретации диагностических данных с единой системой отчетности. Метод оценки риска, используемый в O-RADS US, основан на характеристике различных новообразований придатков (ADNEX), проведенной группой Международного анализа опухолей яичников (IOTA): математическая модель, которая рассчитывает вероятность злокачественного потенциала новообразования с высокой положительной прогностической ценностью [81, 82]. O-RADS US также опирается на стандартизированную терминологию, включающую паттерны, которые оказались наиболее полезными для оценки вероятности малигнизации [83].

Используемая терминология описывает размер поражения, внешний контур капсулы, кистозный компонент, характер содержимого, солидный компонент, васкуляризацию и экстраовариальные признаки, такие как асцит или наличие перитонеальных имплантов. На основании этого O-RADS US классифицирует новообразования яичников в одну из пяти категорий (O-RADS US 1–5) в зависимости от риска злокачественности. Однако, эта модель имела ряд трудностей при оценке воспалительных процессов, редких доброкачественных опухолей и фибром. Кроме того, возникли трудности при дифференциальной диагностике пограничных опухолей и ранних стадий рака яичников. Эти данные указывают на необходимость разработки более универсальных и высокоспецифичных алгоритмов для последующего выбора максимально персонализированного подхода к лечению данной группы пациентов.

Параллельно с 2013 года разрабатывалась модель оценки образований яичников, система подсчета баллов ADNEX MR (англ. Adnexal lesions magnetic resonance imaging) scoring system (AMRSS), которая включает в себя помимо оценки сигнала на T2 взвешенных изображениях (T2ВИ), МР-



перфузию (оценка характеристик кривых накопления контрастного препарата) и интенсивность сигнала (ИС/SI) на диффузионно-взвешенных изображениях (ДВИ) с высоким b-фактором.

В проспективном исследовании 200 пациентов с 237 новообразованиями яичников были обследованы с использованием метода МРТ в период с февраля 2014 года по февраль 2016 года и наблюдались до февраля 2017 года. Из 237 поражений 79 (33,3%) были злокачественными. Система подсчета баллов AMRSS с использованием упрощенного протокола МРТ показала чувствительность 94,9% (95% ДИ, 87,5%-98,6%) и 97,5% (95% ДИ, 93,6%-99,3%) специфичность в прогнозировании злокачественности. Таким образом, алгоритм МР-оценки с использованием протокола AMRSS продемонстрировал высокую точность в дифференциальной диагностике опухолей яичников, а также имел довольно высокую воспроизводимость, положив критериальную основу последующей объединенной классификации [84].

Американское общество радиологов (ACR) создало междисциплинарный международный комитет специалистов по визуализации, которому было поручено создать единую систему отчетов и данных при исследовании яичников как для УЗИ, так и для МРТ. Итогом этой работы стала O-RADS (англ. Ovarian-Adnexal Reporting and Data System) – система ультразвуковой и МР- классификации новообразований яичников, прошедшая международную валидацию и признанная эффективным алгоритмом стратификации риска. Основными целями O-RADS также явилось улучшение междисциплинарного взаимодействия специалистов и повышение точности диагностики. O-RADS выделяет пять категорий риска злокачественности новообразований яичников (табл.7).

Таблица 7. - Классификация новообразований яичников по O-RADS

<b>Классификация новообразований яичников по O-RADS</b>		
<b>Категория</b>	<b>Вероятность злокачественности, PPV</b>	<b>Признаки</b>
<b>O-RADS-I</b>	0%	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Нет образований яичников (внеовариальное образование)</li> </ul>
<b>O-RADS-II</b>	менее 2%	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Простая киста</li> <li>▪ Эндометриоидная киста без KB+ компонента</li> <li>▪ Жиросодержащая киста без тканевого компонента</li> <li>▪ Нет КУ капсулы</li> <li>▪ На ↓ T2-ВИ и ↓ на ДВИ</li> </ul>
<b>O-RADS-III</b>	от 2 до 5%	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Однокамерная киста с белковым или геморрагическим содержимым без тканевого компонента</li> <li>▪ Многокамерная киста без тканевого компонента</li> <li>▪ Солидный компонент с кривой ДК I типа</li> </ul>
<b>O-RADS-IV</b>	от 5 до 95%	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Солидный компонент с кривой ДК II типа</li> </ul>
<b>O-RADS-V</b>	более 95%	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Солидный компонент с кривой ДК III типа</li> <li>▪ Импланты по брюшине и/или в сальнике</li> </ul>

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 [77, 85].

### **1.7.3. Использование диффузионно-взвешенной МРТ в дифференциальной диагностике ЭОЯ (МРТ-ДВИ)**

Диффузионно-взвешенная МРТ (diffusion-weighted, ДВ-МРТ) основана на анализе ограничения микродиффузии воды во внутриклеточных и внеклеточных пространствах. Молекулярная диффузия – это (температурно зависимое) хаотичное движение молекул воды в тканях (известное также как Броуновское движение), скорость которого может оцениваться количественно с использованием коэффициента диффузии. Скорость движения молекул воды ограничена окружающим их пространством. В организме человека это движение происходит в основном во внеклеточном пространстве. Сокращение объема внеклеточного пространства приводит к снижению скорости, а, следовательно, и коэффициента диффузии. На этом физическом явлении основано применение метода в клинической практике [86, 87].

Таким образом любой пролиферативный процесс приводит к увеличению количества клеток и, следовательно, к уменьшению межклеточных пространств, что отображается на ДВ-изображениях с высоким b-value, как зоны гиперинтенсивного сигнала в опухоли. В большинстве онкологических протоколов используются базовый низкий b-value, равный 0 с/мм<sup>2</sup>, и высокий b-value 500/800/1000 с/мм<sup>2</sup>.

Ключевым этапом постобработки является получение карт измеряемого коэффициента диффузии (ИКД карт), представляющих собой цветные

изображения значений ИКД (ADC - apparent diffusion coefficient). Показатель ИКД обратно пропорционален плотности упаковки клеток в структуре опухолевой ткани и ядерно-цитоплазматическому индексу и может быть использован в качестве неинвазивного диагностического биомаркера клеточной плотности [86–88]. Чем более плотная структура опухолевой ткани, тем меньше подвижность молекул воды, тем ниже коэффициент ADC; таким образом, в большинстве случаев агрессивная злокачественная опухоль имеет низкий МР-сигнал на ADC-картах. ДВ-МРТ не требует введения экзогенного контрастного вещества, что позволяет включать соответствующие последовательности в протоколы исследования даже у пациентов с почечной недостаточностью или во время беременности.

Некоторые доброкачественные образования — тератомы, эндометриомы и фибротекомы — также могут обладать повышенной интенсивностью сигнала на ДВИ, однако достоверно определить характер данных образований можно с помощью получения T1-ВИ, T1-ВИ с жироподавлением и T2-ВИ [89].

В работе S. Zhao (2014г.) было показано, что ДВИ могут использоваться для дифференциальной диагностики пограничных и злокачественных эпителиальных образований яичников (далее ПОЯ и ЗОЯ) [90]. Исследователи показали, что среднее значение ИКД твердого компонента в ПОЯ, достоверно выше, чем в ЗОЯ ( $1,562 \pm 0,346 \times 10^{-3}$  мм<sup>2</sup>/с и  $0,841 \pm 0,209 \times 10^{-3}$  мм<sup>2</sup>/с соответственно).

Работы последнего десятилетия продемонстрировали высокую диагностическую эффективность значений ИКД в дифференциальной диагностике злокачественных поражений простаты, почек и молочной железы. Группой исследователей из Китая в 2017 году был проведен мета-анализ для оценки диагностической ценности количественных показателей ИКД в опухолях яичников. Включенные исследования оценивали солидный компонент опухолей яичников, так как оценка кистозного компонента имеет

низкую диагностическую значимость, что подчеркивалось в ряде исследований [91, 92].

По результатам мета-анализа чувствительность и специфичность составили 0,91 и 0,91, соответственно, при площади под кривой (AUC) 0,96, что свидетельствует о высокой диагностической эффективности определения количественных значений ИКД в определении потенциала злокачественности ОЯ.

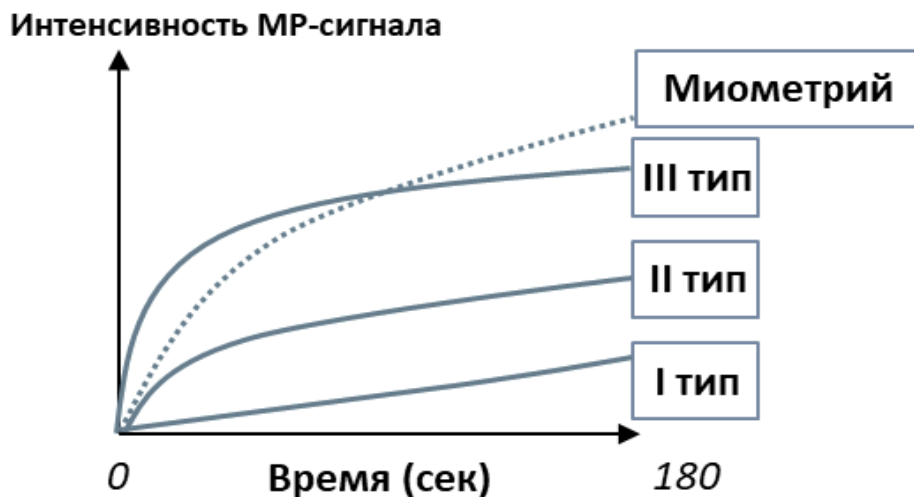
Однако существует группа ранних исследований, в которых достоверной разницы в измеряемом коэффициенте диффузии при ДОЯ и ЗОЯ не было обнаружено [93, 94]. Это очевидное несоответствие, вероятно, связано с высокой гетерогенностью гистологических подтипов доброкачественных опухолей яичников, таких как опухоли стромы полового тяжа, опухоли Бреннера и цистаденофибромы. Из-за большого количества фибробластов, продуцирующих коллаген, и плотной сети коллагеновых волокон внутри внеклеточного матрикса [93], эти доброкачественные опухоли характеризуются низкими значениями ИКД, которые существенно не отличаются от значений ИКД злокачественных опухолей. В исследовании Zhang [95] после исключения цистаденофибром, фибротекком и опухолей Бреннера из анализа чувствительность методики повысилась с 66,7% до 97,7%.

#### **1.7.4. МРТ с динамическим контрастным усилением (МРТ-ДКУ)**

МРТ с динамическим контрастированием (MP-ДКУ, DCE-MRI) используется с целью повышения диагностической точности традиционной МРТ и уже доказала свою состоятельность в дифференциальной диагностике и предоперационной оценке при опухолях груди, простаты и почек [96–98]. DCE-MRI может отличить злокачественные опухоли от доброкачественных на основании различий в поведении контрастного вещества; в злокачественных опухолях микроциркуляция отличается в связи с особенностями неоангиогенеза [99, 100].

Существуют три варианта анализа данных, полученных при помощи МР-ДКУ: качественный, полуколичественный и количественный. Качественный метод основан на определении изменений интенсивности сигнала в различные фазы введения контрастного препарата и позволяет получить информацию о васкуляризации опухоли по средствам анализа кривой (временная кривая интенсивности сигнала, time-intensity curve, TIC). К настоящему времени принята классификация кривых зависимости интенсивности сигналов от времени, где в зависимости от характера хода кривых в среднюю и позднюю фазы после введения КП выделяют (рис. 2):

*Рисунок 2. – Графическое изображение типов кривых зависимости интенсивности сигнала от времени (TIC - кривые)*



I тип — кривая постоянного роста;

II тип — кривая с формированием плато;

III тип — кривая вымывания с выраженным максимумом и быстрым снижением амплитуды МР-сигнала.

Наличие кривой III типа рассматривается как независимый критерий злокачественности процесса.

Большинство исследований опухолей яичников с помощью ДКУ-МРТ направлено на дифференциацию доброкачественных, пограничных и злокачественных опухолей [101–101], и в них зачастую используются полуколичественный анализ и параметры, основанные на кривой зависимости интенсивности сигнала от времени [101–103]. В обновленных рекомендациях Европейского общества урогенитальной радиологии (ESUR) анализ кривых зависимости интенсивности сигнала от времени ДКУ является обязательным в диагностике опухолей с неизвестным злокачественным потенциалом по данным предшествующего УЗ-исследования [105].

Полуколичественные измерения с использованием динамических кривых интенсивности сигнала в определенных областях интереса (ROI) более широко используются для оценки перфузии, предыдущие исследования показали их преимущества и доступность в характеристике опухолей яичников [101, 106–110]. Авторы крупнейшего исследования, включающего все гистопатологические типы новообразований яичников, продемонстрировали, что полуколичественная ДКУ-МРТ позволяет отличить злокачественные новообразования яичников от пограничных и доброкачественных опухолей [110].

Результаты недавнего мета-анализа (Wei, M., Bo, F., Cao, H., Zhou, W., Shan, W., & Bai, G. 2020) также демонстрируют высокие показатели эффективности полуколичественной ДКУ-МРТ для ЗОЯ: чувствительность, специфичность и AUC 85%, 85% и 0,92 соответственно. Также ряд предшествующих работ убедительно показывают большую диагностическую значимость полуколичественного анализа МРТ-ДКУ в обнаружении ЗОЯ, чем ДВ-МРТ и стандартные МР-последовательности [111, 112]. Аналогичные результаты были в исследованиях, включающих только эпителиальные опухоли яичников [101, 106].

Тем не менее, стандартизация методов сканирования и обработки данных, по-прежнему, необходима для проверки полуколичественной ДКУ-

МРТ при характеристике сложных опухолей яичников с неясным злокачественным потенциалом.

Количественный метод, впервые предложенный P. S. Tofts и H. V. Larsson, связан с анализом фармакокинетики контрастного вещества, вводимого в организм, особенности его распределения и клиренса. Известно, что обмен КП происходит только между внутрисосудистым и межклеточным пространствами, что характеризуется константой  $K^{trans}$ . Данный параметр зависит от общей площади поверхности и проницаемости стенок капилляров на единицу объема ткани, а также от скорости кровотока. Учитывая то, что распределение КП в тканях в фазе «перфузии» зависит от скорости кровотока, проницаемости капилляров, состава и объема межклеточного пространства, а также тот факт, что данные показатели в опухоли выше, чем в окружающих тканях, наиболее важными параметрами для анализа являются [110]:

- $K^{trans}$  — коэффициент, характеризующий перераспределение КП между кровеносным сосудом и внеклеточным внесосудистым пространством;
- $V_e$  — коэффициент, отражающий объем КП в межклеточном пространстве (во внесосудистом и внеклеточном пространстве);
- $K_{ep}$  — коэффициент, характеризующий обратное перераспределение КП между кровеносным сосудом и внеклеточным внесосудистым пространством.

Показатель  $K^{trans}$  характеризует транспорт диффундирующего во внеклеточное внесосудистое пространство КП, который преимущественно зависит от проницаемости сосудов и от тока крови, плазма которой доставляет КП.

Одним из первых исследований была работа J.Carter et al., в котором достоверно показано, что количественная ДКУ-МРТ с использованием количественных параметров позволяет дифференцировать доброкачественные опухоли яичников от злокачественных опухолей ( $K^{trans}$ ,  $K_{ep}$ ,  $V_e$ ) [114]. Однако в их исследование не вошли пограничные опухоли.



Н. Li et al., 2017 в своей работе показали, что количественная ДКУ-МРТ является точным инструментом в определении злокачественного потенциала опухолей, а также в дифференциации ЭОЯ I и II типа и демонстрирует отличную воспроизводимость между операторами [112].

Li H., Feng, F., Qiang, J. et al., 2018 выявили, что достоверно наибольшие значения  $K^{trans}$  и  $K_{ep}$  наблюдались в злокачественных опухолях яичников, за которыми следовали пограничные и доброкачественные опухоли ( $p < 0,001$ ).  $K_{ep}$  продемонстрировал наилучшую эффективность в дифференциации доброкачественных опухолей от пограничных и злокачественных опухолей с чувствительностью 89,3% и 95,5%, специфичностью 86,7% и 100%, точностью 88,4% и 96,3%, а также AUC 0,94 и 0,992, соответственно, тогда как  $K^{trans}$  был лучшим маркером в различии пограничных от злокачественных опухолей с чувствительностью 60,7%, специфичностью 78,8%, диагностической точностью 73,4% и AUC 0,743.

Средние значения  $K^{trans}$  и  $K_{ep}$  были значительно выше у пациентов с ЭОЯ II типа. Таким образом, значения  $K^{trans}$  и  $K_{ep}$  были выше в ЗОЯ, чем в ПОЯ, и выше в ПОЯ, чем в ДОЯ. Однако значения  $V_e$  существенно не различались между тремя группами. И хотя  $K^{trans}$  или  $K_{ep}$  по отдельности существенно не различались по диагностической эффективности, комбинация двух параметров позволила повысить чувствительность до 78,9% [115].

#### **1.7.5. Мультиспиральная (МСКТ) и позитронно-эмиссионная компьютерная томография (ПЭТ/КТ) в дифференциальной диагностике опухолей яичников**

Компьютерная томография не является методом первой линии в диагностике новообразований яичников. При мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) мало различимы структуры яичника и его изменения в течение менструального цикла. К основным недостаткам и ограничениям метода следует отнести наличие ионизирующего излучения,

противопоказаний к использованию рентген контрастного вещества, относительно низкую специфичность в дифференциальной диагностике опухолей яичников [116]. Использование *ПЭТ/КТ* в первичной диагностике рака яичников не получило широкого распространения с связи с высоким числом ложноположительных результатов, особенно среди пациенток в пременопаузе. Хотя ПЭТ КТ (FDG PET / CT) не рекомендуется для диагностики первичного рака яичников, данное исследования является методом выбора в выявлении рецидива заболевания [136].

## **1.8. Методы морфологической диагностики**

### **1.8.1. Диагностические возможности срочного интраоперационного морфологического исследования**

В стационарах общего профиля, гинекологических отделениях городских и областных больниц пациентам с недавно обнаруженными новообразования в малом тазу зачастую выполняются оперативные вмешательства без окончательного предоперационного диагноза в связи с низкой диагностической эффективностью стандартных методик предоперационного обследования (УЗИ + маркеры сыворотки крови), а также невозможностью получения материала для цитологического или гистологического исследования на 1 этапе в связи с нарушением правил аспирации и высоким риском диссеминации процесса.

Интраоперационная оценка замороженных срезов играет важную роль в определении типа опухоли и объема хирургического вмешательства. В отличие от других областей патоморфологии, где растет количество доступных дополнительных тестов (например, иммуноцитохимические, молекулярные исследования), оценка замороженных срезов, по-прежнему, основывается исключительно на трех традиционных диагностических элементах: анамнезе, включая результаты визуализационной диагностики,

макроскопическом исследовании и микроскопической оценке морфологических признаков.

Срочная интраоперационная морфологическая диагностика криостатных срезов (СИМД, *intraoperative frozen section* - IFS) опухолей яичников используется, как правило, в третичных центрах для определения потенциала злокачественности новообразования и выбора объема хирургического лечения. Важность СИМД остается несомненной, так как применение данной методики позволяет избежать повторных операций или излишне обширных хирургических вмешательств, что влияет на качество жизни пациентов, фертильность, частоту интраоперационных и послеоперационных осложнений, время пребывания в стационаре и длительность реабилитационного периода.

Опубликован ретроспективный обзор IFS при ООЯ с 2008 по 2013 год (277 случаев), при этом диагнозы классифицировались как доброкачественные, пограничные или злокачественные, также в некоторых случаях было определено, повлияли ли результаты IFS на объем хирургического лечения.

Общая чувствительность диагностики злокачественных заболеваний составила 75,9%, а специфичность - 100%. Прогностическая значимость для доброкачественных, пограничных и злокачественных результатов СИМД составили 86,1%, 66,6% и 100% соответственно. В этом исследовании не было случаев гипердиагностики. Из 37 случаев в 19 была проведена нерадикальная первичная операция, и большинство из них были в случаях с муцинозными опухолями. [117] Несмотря на достаточно высокую диагностическую эффективность метода, следует с осторожностью относиться к результатам при пограничных опухолях, особенно у пожилых пациентов и при муцинозных гистотипах опухолей.

### **1.8.2. Диагностические возможности иммуногистохимического исследования (ИГХ)**

Гистологическое исследование — «золотой стандарт» диагностики многих заболеваний, в первую очередь онкологических. В настоящее время иммуногистохимические методы являются неотъемлемой частью в работе онкоморфолога.

Иммуногистохимия (ИГХ) – метод, позволяющий выявить точную локализацию как клеточного, так и тканевого антигена с единовременным иммунологическим анализом тканей. Для этого применяют ИГХ-маркеры - молекулы белковой природы, синтезируемые в процессе экспрессии генов, принимающие участие в канцерогенезе. Разработанные в последние 15 лет ИГХ-методы для определения рецепторов эстрогена и прогестерона стали обязательными в практике патоморфолога [118]. Определение данных рецепторов является полуколичественным, тем не менее, прогностическая ценность ИГХ очень высока.

Определение маркеров пролиферации, отражающих пролиферативную активность, как фактора злокачественной трансформации клетки, так и в последующем поведении уже развившейся опухоли имеет большое значение для диагностики. На первое место ставится антиген Ki-67, который выявляет митотическую активность и определяет количество митозов на всех фазах митотического цикла [118]. Использование ИГХ метода позволяет улучшить объективность оценки материала, так как на качество морфологической диагностики влияет множество параметров, в том числе уровень профессиональной подготовки специалистов [118, 119]. ИГХ (ИНС) является важным инструментом, который используется в дифференциальной диагностике и оценке молекулярных особенностей, что в дальнейшем помогает в характеристике морфологии и прогнозировании клинического поведения опухоли.

**Ген опухоли Вильмса 1 (WT1)**, расположенный на хромосоме 11p13, был впервые идентифицирован как ген, ответственный за развитие злокачественных новообразований у детей [120]. Однако экспрессия WT1 также была продемонстрирована при различных злокачественных опухолях у взрослых [121-123]. Обнаружение гиперэкспрессии в опухолях женской репродуктивной системы обычно используется для отличия серозной карциномы яичников от других типов опухолей. В некоторых исследованиях оценивалась иммуноэкспрессия WT1 и ее корреляция с онкологическими исходами при раке яичников [124–128].

**Ген TP53** кодирует ядерный белок массой 53 кДа, который отвечает за поддержание целостности генома за счет индукции клеточного апоптоза в случаях повреждения ДНК [129]. Мутации в гене TP53 можно предположить по экспрессии белка p53 при ИГХ. Мутации гена TP53 присутствуют почти в 100% HGSOС [133]. Диффузная и сильная ядерная экспрессия или полное отсутствие экспрессии (нулевой тип) больше связаны с мутациями TP53, тогда как очаговая экспрессия (дикий тип) предполагает отсутствие мутаций в HGSOС [130-132]. LGSOC классифицируются по низкому количеству генетических мутаций; например, мутации TP53 в этих опухолях практически не встречаются [133].

**p16** представляет собой белок, кодируемый геном-супрессором опухоли CDKN2A. Белок p16 играет важную роль в регуляции клеточного цикла, замедляя прогрессирование клеток от фазы G1 к фазе S [134]. Приблизительно 60–80% HGSOС демонстрируют диффузное окрашивание p16 [135], по этой причине p16 в сочетании с p53 используются в качестве маркеров ИГХ в дифференциальной диагностике серозных карцином яичников [130].

Недавно Köbel et al. [130] предположили ассоциацию между иммуногистохимической экспрессией WT1, p53 и p16 в дифференциальной диагностике LGSOC и HGSOС.

**РАХ8** принадлежит к семейству, состоящему из 9 белков (РАХ1-РАХ9), каждый член которого непосредственно участвует в транскрипции различных генов, ответственных за органогенез, морфогенез и дифференцировку тироидных, почечных и мюллеровских клеток [127]. Этот маркер, первоначально идентифицированный в нормальных клетках, происходящих из мюллерова протоков, также присутствует при неоплазиях яичников [123, 128] и характерен для эпителиальных фенотипов (серозный, светлоклеточный и эндометриоидный). Следовательно, положительная экспрессия РАХ8 представляет собой веский аргумент в пользу подтверждения происхождения рака яичников в фимбриальных отделах фаллопиевых труб или в очагах эндометриоза [130]. Экспрессия РАХ8 повышена в опухолевых тканях почек, опухолях Вильмса и раке яичников. По этой причине иммунодетекция РАХ8 широко используется для дифференциальной диагностики первичных и метастатических опухолей почек и яичников.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1 Материалы 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.

#### **Критерии включения в исследование:**

1. Возраст пациенток старше 18 лет.
2. Наличие объемных образований яичника/яичников, степень злокачественности которых сомнительна по результатам УЗИ.
3. Подписанное информированное согласие на включение в исследование.

**Критерии невключения в исследование:** наличие беременности, лактации, стандартных противопоказаний к МРТ-исследованию/контрастированию.

#### **Критерии исключения:**

1. Экстраовариальная локализация образования по данным комплексного исследования

2. Тяжелая соматическая патология.
3. Острые и хронические в стадии обострения инфекционные и воспалительные заболевания.
4. ВИЧ-инфекция.

### **Распределение пациенток по группам**

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)

III.1 группа – серозные карциномы яичников высокой степени злокачественности (HGSC)

III.2 группа – серозные карциномы яичников низкой степени злокачественности (LGSC)

III.3 группа – муцинозные карциномы яичников (MC)

III.4 группа – светлоклеточные карциномы яичников (CCC)

III.5 группа – эндометриоидные аденокарциномы яичников (EOC)

**IV группа** — норма

Результаты, полученные при исследовании новообразований данных групп, представлены в разделе 3.1.

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 «НМИЦАГиП 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 «НМИЦАГиП им академика В.И. Кулакова» МЗ РФ.

Все пациентки подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

## **2.2 Методы исследования**

Перечень обследований всех пациентов, включенных в исследование, был выполнен согласно Приказу Минздрава России от 19.02.2021 года N 116н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи взрослому населению при онкологических заболеваниях», Федеральному закону от 21.11.2011 N 323-ФЗ (ред. от 02.07.2021) "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации" (с изм. и доп., вступ. в силу с 01.10.2021), до декабря 2020 года включительно Приказу Минздрава России от 01.11.2012 N 572н (ред. от 12.01.2016) "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю "акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)" (Зарегистрировано в Минюсте России 02.04.2013 N 27960), с 1 января 2021 года – 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)» и действующими клиническим.

**Обязательное обследование:**

- общее физикальное обследование органов дыхания, кровообращения, пищеварения, мочевыводящей системы, молочных желез;
- бимануальное влагалищное исследование и исследование с помощью зеркал;
- кольпоскопия;
- микроскопическое исследование отделяемого женских половых органов на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы;
- цитологическое исследование мазков шейки матки;
- молекулярно-биологическое исследование отделяемого женских половых органов (ПЦР) (*Chlamidia trachomatis*, *Micoplazma genitalis*).
- ультразвуковое исследование органов малого таза;
- УЗИ молочных желез;
- маммография (после 35 лет);
- клинический анализ крови;
- биохимический анализ крови: исследование уровня общего белка крови, креатинина, АЛТ, АСТ, мочевины, общего билирубина, прямого билирубина, глюкозы крови, холестерина, натрия, калия;
- гемостазиограмма;
- общий анализ мочи;
- определение группы крови и резус-фактора;
- анализ крови на антитела к ВИЧ, HBsAg, анти - HCV, реакция Вассермана;
- СА-125, HE-4 в крови;
- флюорография/рентгенография/КТ органов грудной клетки;
- ЭКГ;
- заключение терапевта о состоянии здоровья.

### Клинико-анамнестические данные

Все пациентки прошли анкетирование, в рамках которого оценивали возраст, уровень образования, профессиональные вредности, наличие «вредных привычек». Затем измеряли антропометрические данные: рост, масса тела, ИМТ, а также артериальное давление и пульс. Оценивали состояние подкожной жировой клетчатки, проводили пальпацию молочных желез, щитовидной железы и брюшной полости. Собирались данные акушерско-гинекологического анамнеза: менструальной функции, паритета, числа самопроизвольных выкидышей, осложнений предыдущих беременностей и родов, перенесенных гинекологических заболеваний и оперативных вмешательств на органах малого таза. Учитывали наличие инфекционных и соматических заболеваний, оперативных вмешательств в анамнезе. Уточняли данные о продолжительности бесплодия, о проведенных мероприятиях по диагностике и лечению бесплодия (стимуляция овуляции).

Далее проводили **гинекологический осмотр** per speculum: наружных половых органов, влагалища и шейки матки, и per vaginum: размеры, плотность, подвижность и болезненность тела матки, состояние придатков матки (размер опухоли, консистенция, форма, расположение и болезненность при пальпации).

На первом этапе проспективной части исследования происходил отбор пациенток с наличием объемных образований яичника/яичников, степень злокачественности которых сомнительна **по результатам проведенного УЗ-исследования** врачом-экспертом (опухоли с «неясным злокачественным потенциалом»).

**Определение концентраций онкомаркеров СА-125 и НЕ-4** проводили в сыворотке крови с помощью электрохемилюминесцентных диагностических тест-систем Elecsys СА-125II и Elecsys HE-4 концерна Hoffman la Roche, Швейцария на автоматических анализаторах Elecsys 2010 и Cobas E 411 той

же фирмы в научно-диагностической лаборатории Центра (заведующая лабораторией – к.м.н. Т.Ю. Иванец).

Референсные значения ОМ: СА125 – 35 ед/мл, НЕ4 для пременопаузы 70 пмоль/л, НЕ4 для постменопаузы 140 пмоль/л.

Помимо изолированного определения концентрации СА-125, НЕ-4 для оценки риска рака яичников нами использовались комбинированные показатели The Risk of Malignancy Algorithm (ROMA).

Алгоритм расчета риска ЗНО яичника (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm, ROMA):

1. Прогностический индекс (PI):

$$PI (\text{пременопауза}) = -12,0 + 2,38 \times \ln[HE4] + 0,0626 \times \ln[CA125], \quad (5)$$

$$PI (\text{постменопауза}) = -8,09 + 1,04 \times \ln[HE4] + 0,732 \times \ln[CA125], \quad (6)$$

2. Расчёт ROMA:

$$ROMA(\%) = \exp(PI) / [1 + \exp(PI)] \times 100, \quad (7)$$

*ln – натуральный логарифм*

*Exp (PI) – ePI*

Пременопауза:

ROMA (%) ≥ 11,4% - высокий риск; < 11,4% - низкий риск РЯ

Постменопауза:

ROMA (%) ≥ 29,9% - высокий риск; < 29,9% - низкий риск РЯ

Также на базе вышеуказанной лаборатории проведено исследование по оценке конформационных и транспортных свойств альбумина с

использованием анализатора АХМ-09. Анализировали результаты исследования проб сыворотки крови пациентов, собранных в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» Минздрава России, измеренных методом АТА-тест. Пробы сыворотки были отобраны и аликвотированы, затем хранились в замороженном виде до исследования. Исследование аликвот методом АТА-тест производили: - в лаборатории ФГБУ им. В.И. Кулакова в течение 2019-2020 г., - в лаборатории ФГБУ им. В.И. Кулакова с участием представителей предприятия «Альбутран» - 16 и 17 января 2020 г., - в лаборатории предприятия «Альбутран» - 20 и 21 января 2020 г.

Полученные результаты были собраны в сводную таблицу, которая включает данные измерений на анализаторе АХМ-09 (ООО «Альбутран-М», Россия) в лаборатории ФГБУ им. В.И. Кулакова за 2019-2020 г., и данные измерений на анализаторе АХМ-09 (ООО «Альбутран-М», Россия) в лаборатории предприятия «Альбутран» за 20 и 21 января 2020 г. Оценивалось 3 ключевых параметра: DR (дискриминантный параметр), характеризующий конформацию сывороточного альбумина; RTQ (транспортная эффективность), отображающая интегральную эффективность реализации альбумином последовательности основных операций по транспортировке жирных кислот; DTE (детоксикационная активность), характеризующая эффективность связывания и эвакуации эндотоксинов клетками печени. Пробы для исследования готовили смешиванием сыворотки крови (по 50 мкл) с растворами спинового зонда 16-доксил стеариновой кислоты в этаноле (концентрации 5,8 ммоль/л и 7,5 ммоль/л) в микропланшетах, смесь инкубировали при 37°C в течение 10 мин при непрерывном встряхивании в шейкере. После инкубации смесь переносили в стеклянные капилляры и исследовали на анализаторе.

### 2.2.1 Специальные методы исследования

*На втором этапе этим пациенткам выполнено МР-исследование* на базе отделения лучевой диагностики (заведующий отделением - к.м.н. Быченко В.Г.). Исследование было выполнено на МР-томографе Toshiba с напряженностью магнитного поля 1,5 Т.

Каждая пациентка проходила скрининг о наличии противопоказаний к проведению процедуры: предыдущих оперативных вмешательствах, в том числе на сосудах и сердце, кардиостимуляторах, клипсах на сосудах из не парамагнитного металла, осколках и нейростимуляторах, подписывала информированное согласие на проведение исследования.

Перед проведением исследования пациентам рекомендовано в течение двух дней соблюдать бесшлаковую диету, воздержаться от приема пищи за 2–3 часа до исследования и за 30 минут использовать антиперистальтический препарат (*Hyoscini butylbromidum*), исследование проводили при умеренном наполнении мочевого пузыря. Далее пациентку подробно инструктировали о технике дыхания преимущественно грудной клеткой в целях снижения количества двигательных артефактов от передней брюшной стенки. Перед исследованием при выполнении контрастного исследования катетеризировали периферическую вену с последующей установкой в/в катетера и подсоединением автоматического инжектора.

В обязательный протокол исследования были включены программы T2-ВИ (в трех проекциях), T1-ВИ без и с подавлением МР-сигнала от жира (FatSat), DWI с b-факторами 0, 500, 1000 м/мм<sup>2</sup>, с оценкой значения коэффициента диффузии, построением параметрических карт измеряемого коэффициента диффузии (ИКД), Dynamic 3D FatSat (до и в динамическом режиме после внутривенного контрастирования: после первой преконтрастной серии исследования в локтевую вену пациентов вводили

гадолиниевый контрастный препарат 0,2 ммоль/кг (в среднем 18-20 мл), после чего начиналось динамическое сканирование, каждая из которых продолжалась 6-10 секунд (20-25 серий)), а также постконтрастные серии 3D T1-FS.

При наличии данных об острой/хронической тяжелой почечной недостаточности проводилось измерение уровня СКФ до МРТ, при показании менее 30 мл/мин исследование проводилось без внутривенного контрастирования.

### **Применение алгоритма стратификации риска O-RADS MRI**

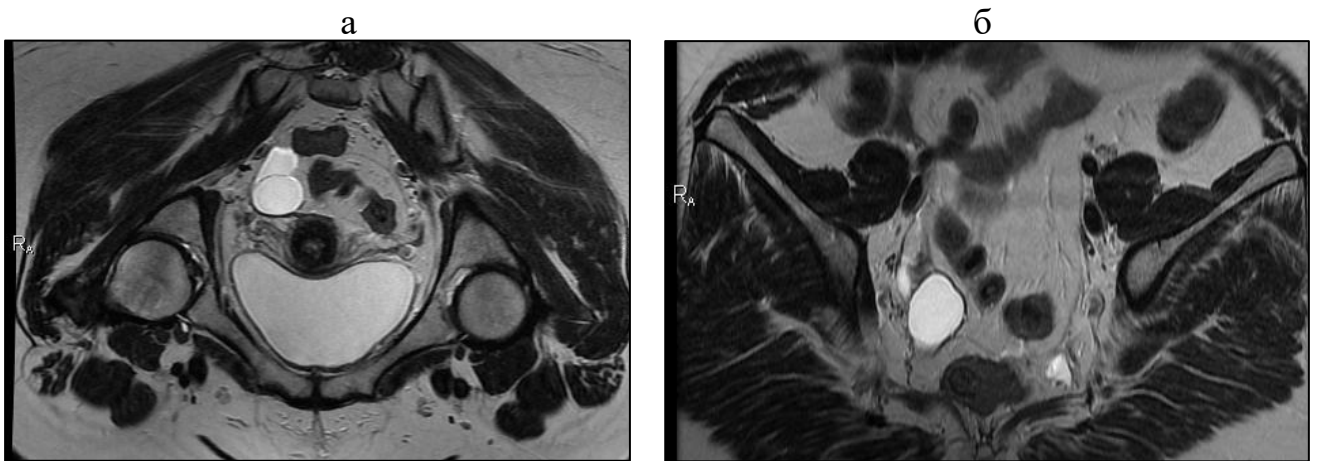
На первой стадии проспективного исследования два рентгенолога (с разным опытом визуализации в гинекологии) характеризовали новообразования яичников с использованием единой системы стратификации риска O-RADS, опираясь на стандартизированную терминологию, информативность которой была валидирована на предыдущем этапе исследования (2019 г.). Алгоритм O-RADS позволяет классифицировать новообразования яичников в одну из 5 категорий (O-RADS MRI 1–5) в зависимости от риска злокачественности благодаря оценке таких факторов, как: размер поражения, внешний контур капсулы, кистозный компонент, характер содержимого, солидный компонент, васкуляризацию и экстраовариальные признаки, такие как асцит или наличие перитонеальных имплантов, а также оценку кривых зависимости накопления КП «интенсивность сигнала — время».

Оценка предполагаемого поражения в малом тазу начинается с определения, является ли выявленное на МРТ новообразование овариального происхождения. Согласно данному алгоритму, если поражение не связано с яичником или придатками, шкалу риска O-RADS MRI использовать нельзя.

После того, как было определено, что поражение имеет овариальную природу, проводили анализ интенсивности сигнала в различных зонах

образования. Протокол МРТ включал следующие импульсные последовательности: T1- и T2-взвешенные изображения (ВИ), с подавлением сигнала от жира и без, динамическая T1 с внутривенным введением гадолиний-содержащих контрастных препаратов (КП). Фолликулы и кисты желтого тела не считаются поражениями яичников, и если это единственные диагностические находки, присваивается оценка 1 по шкале O-RADS MRI (рис. 3 а,б ).

**Рисунок 3.** – Аксиальная плоскость: а - простая киста (T2-ВИ), б – серозоцеле малого таза (T2-ВИ)



Наиболее часто дифференциальный диагноз проводится с новообразованиями матки, в первую очередь лейомиомами, которые могут иметь крайне переменные МР-характеристики (клеточные миомы с кистозной трансформацией, выраженными дегенеративно-дистрофическими изменениями) (рис. 4 в).

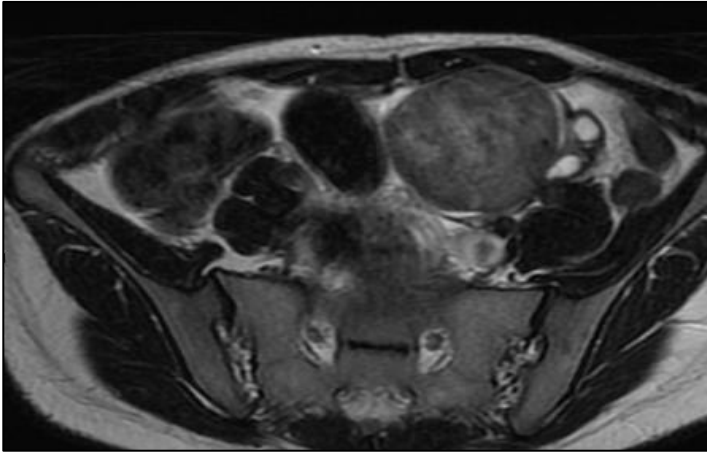
При МР-оценке для лейомиом характерен «симптом клешни» – нормальная ткань миометрия охватывает плотное образование, в ряде случаев могут иметь межсвязочную локализацию или связь на с маткой ножкой, содержащей питающие сосуды (рис. 4 а,б,в,г,д,е).

**Рисунок 4.** – МР-особенности при дифференциальной диагностике миомы матки и опухолей яичников: а – T1-ВИ, аксиальная плоскость, симптом «клюва», характерный для опухоли яичников; б – иллюстрация симптома

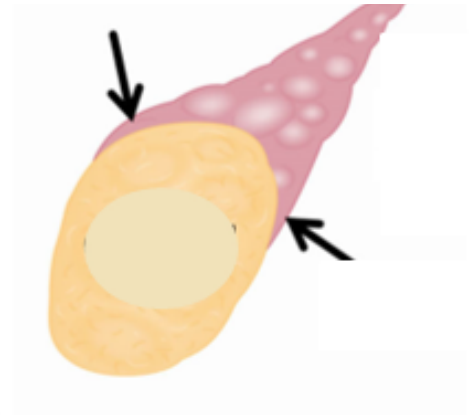


«клюва»); в – T2-ВИ в коронарной плоскости, миома матки с кистозной дегенерацией, стрелкой указан правый яичник; г – иллюстрация симптома «клюшени», как визуализационного признака миомы матки; д – T1-ВИ, сагитальная плоскость, миома матки на питающей ножке; е – иллюстрация питающих сосудов.

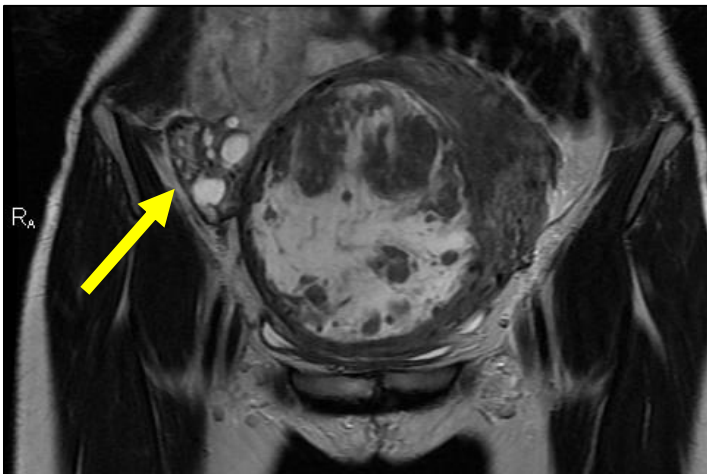
а



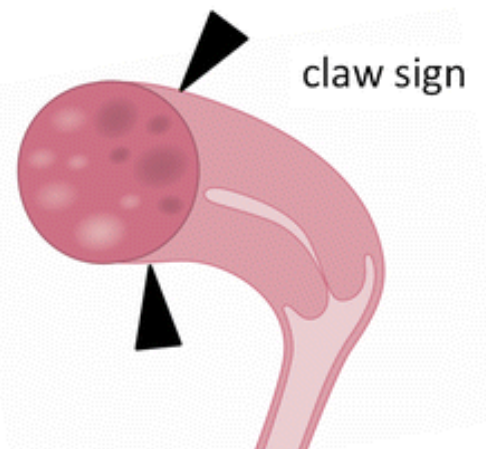
б



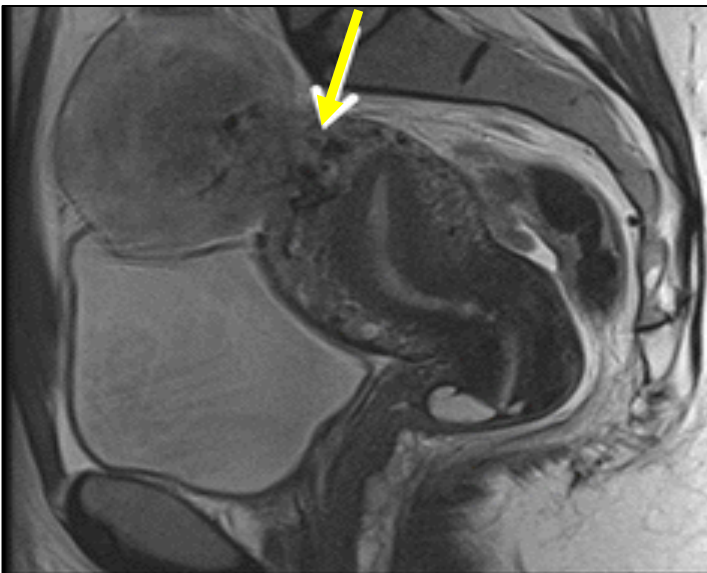
в



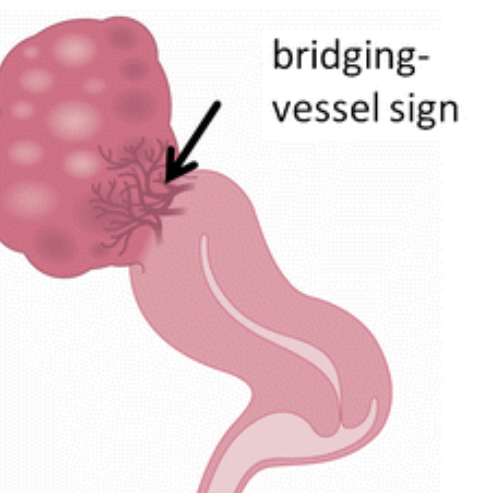
г



д



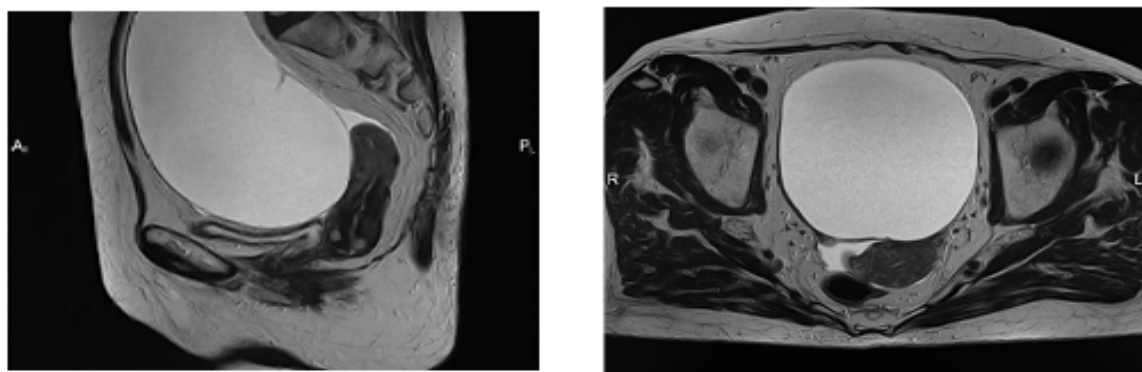
е



Все выявленные новообразования подвергаются оценке по следующим критериям: размер и структура на нативных изображениях (гладкие или неоднородные, утолщения перегородок, папиллярные разрастания, мягкотканый компонент, преимущественно (доминантно) кистозная, солидная или смешанная структура); характеристика содержимого кистозного компонента (жир, кровь, простая жидкость, высокобелковая жидкость); характеристика солидного компонента на T2-ВИ, наличие ограничения свободной диффузии в солидном компоненте/папиллярных разрастаниях при высоких значениях b-фактора (800–1000); определение типа кривой «время-интенсивность сигнала» солидного компонента ОЯ – результат постпроцессинговой оценки динамического контрастирования (схема 2).

Образования второй категории имеют низкий потенциал злокачественности (около 2–5%), к ним относят простые однокамерные кистозные структуры (содержимое однородное, гипоинтенсивные на T1-ВИ, гиперинтенсивные на T2-ВИ (рис.5 а,б)) без солидных компонентов и эндометриомы.

*Рисунок 5. – T2ВИ простые однокамерные кистозные новообразования: а – сагитальная плоскость, б – аксиальная плоскость*

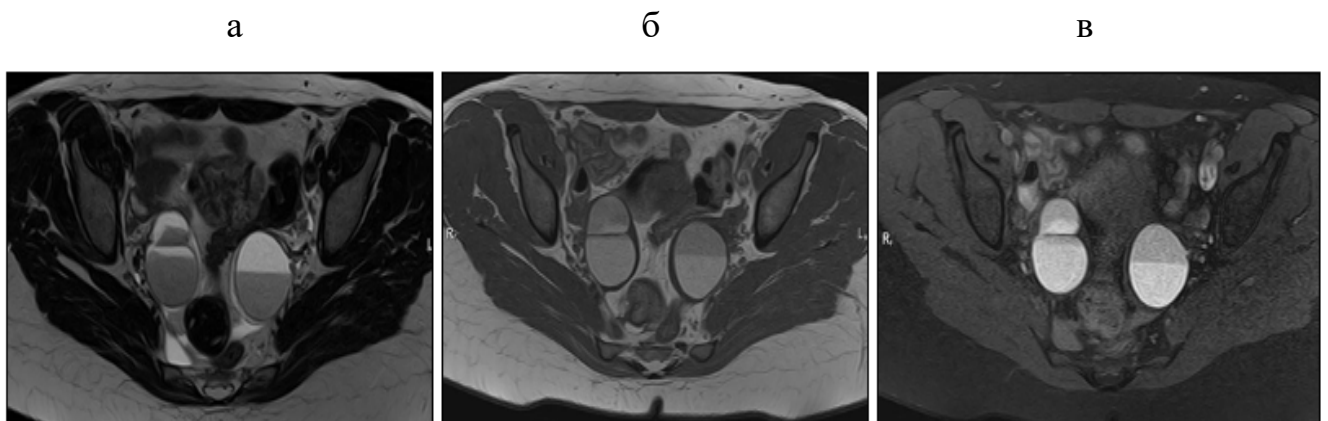


Как правило, (до 80%) полностью регрессируют при динамическом исследовании через 2-3 месяца. Функциональные кисты с кровоизлиянием – геморрагические – как правило, имеют гиперинтенсивный сигнал и на T1-ВИ, и на T2-ВИ в содержимом. Кистозные новообразования с высокобелковым

содержимым без утолщения стенки, как правило, представляют собой муцинозные цистаденомы, реже – регрессирующие геморрагические кисты.

Эндометриоидные кисты характеризуются наличием утолщенной стенки с неоднородным геморрагическим содержимым, без солидных компонентов (важно дифференцировать наличие пристеночных тромбов – не накапливают контрастный препарат). Из-за геморрагического компонента на T1-ВИ эндометриоидные кисты имеют преимущественно высокую интенсивность сигнала, на T2-ВИ, в отличие от геморрагических кист, низкую, не исчезают при последующем наблюдении (рис. 6) [136]. В редких случаях, менее 1%, могут подвергаться малигнизации [137-139]

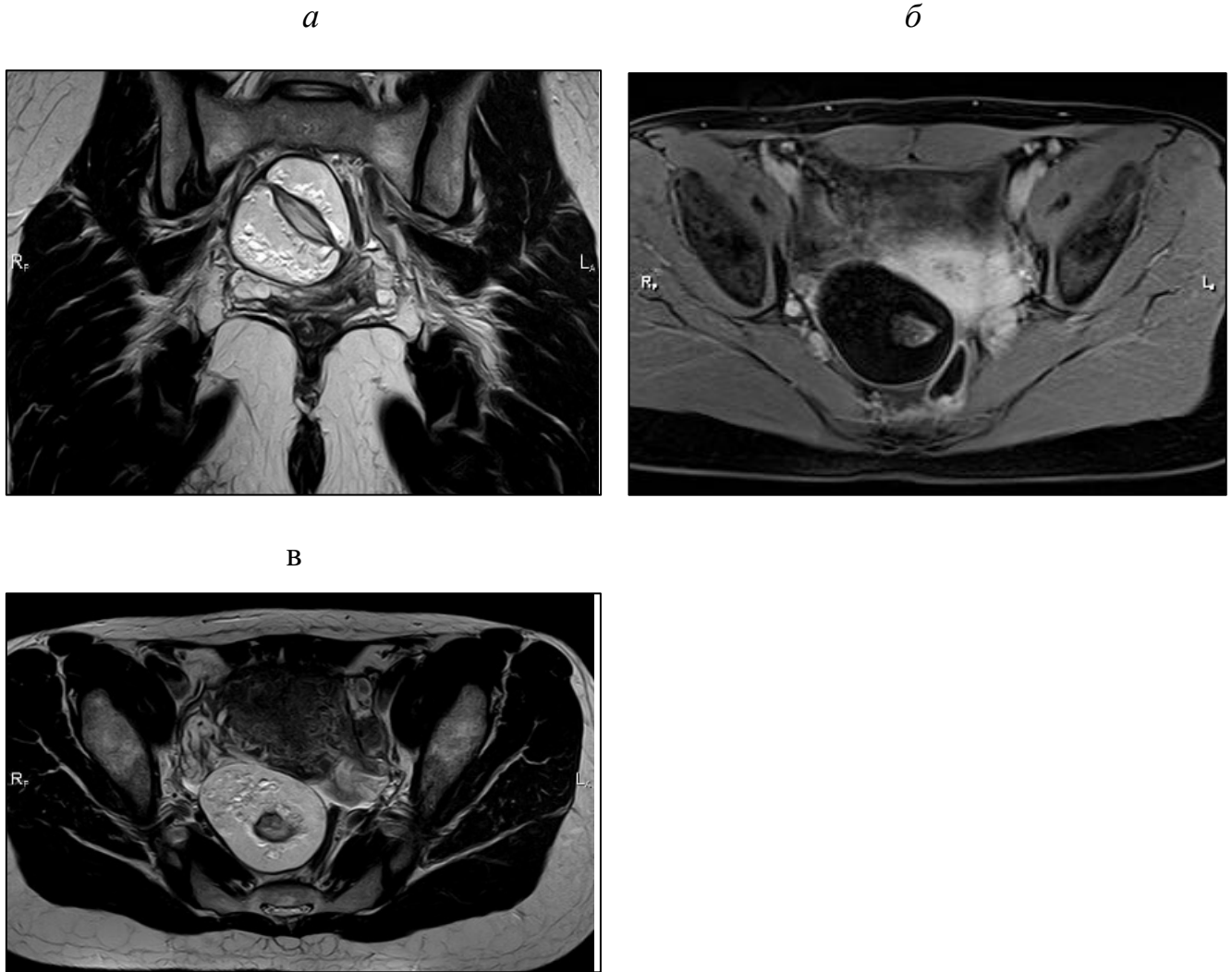
*Рисунок 6. – Эндометриоидные кисты, аксиальная плоскость. МР-признаки седиментации содержимого кисты: а – T2-ВИ, б – T1-ВИ, в- T1-FS*



Кистозные тератомы без солидного компонента также относятся ко 2 категории, за счет наличия жирового компонента для них характерен гиперинтенсивный сигнал на T1-ВИ и T2-ВИ, с его характерным снижением в режиме с жироподавлением (FatSat). В них могут обнаруживаться волосы, кальцификаты (рис. 7).

Во вторую категорию также входят солидные/преимущественно солидные опухоли, имеющие характерный паттерн, «темный-темный» или «dark-dark» паттерн – гипоинтенсивный сигнал на T2-ВИ и DWI (рис. 8).

*Рисунок 7. – Кистозная тератома. Корональная плоскость: а – T2-ВИ; аксиальная плоскость: б – T1-FS, в – T1-ВИ*

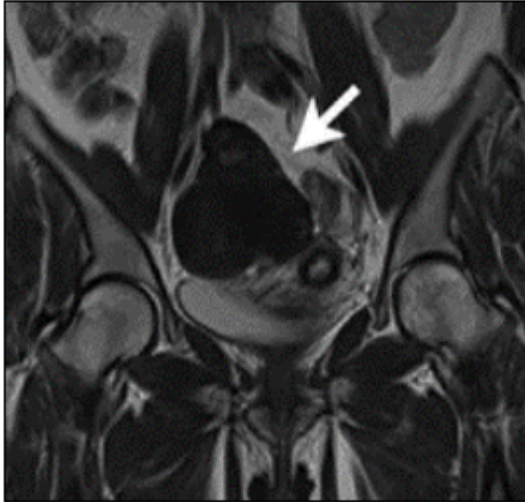


Данные сигнальные характеристики типичны для ДОЯ: аденофибромы, фибромы, фибротекомы, доброкачественных опухолей Бреннера. При динамическом контрастировании, как правило, слабо и медленно накапливают контрастный препарат, имеют кривую перфузии первого типа (рис. 9) [36].

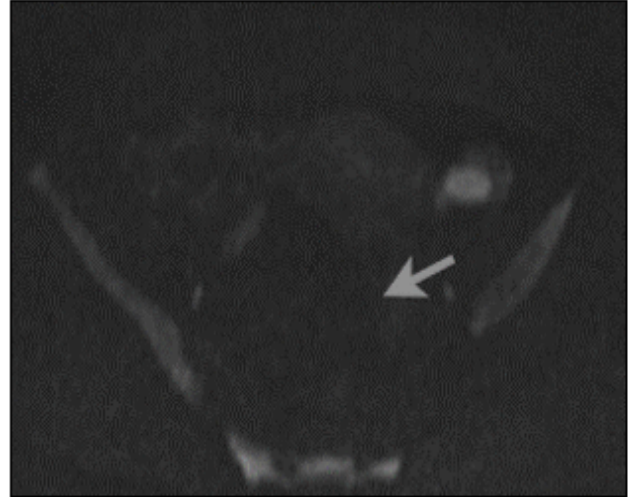
У новообразований 3 категории вероятность злокачественности составляет менее 5%. В эту группу входят все кистозные образования с солидными компонентами, кисты с геморрагическим или белковым содержимым, у которых выявлено повышенное накопление контрастного вещества в капсуле, многокамерные кисты без солидных компонентов (рис. 10).

**Рисунок 8.** – Фиброма яичника. Солидное образование/компонент: «dark-dark»: а – корональная плоскость, T2-ВИ со сниженной интенсивностью сигнала; б – аксиальная плоскость, сниженная интенсивность сигнала на DWI

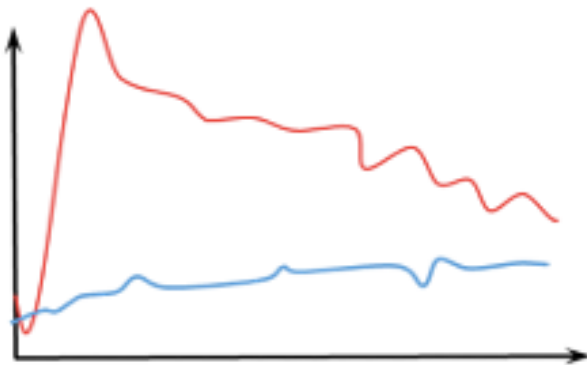
а



б

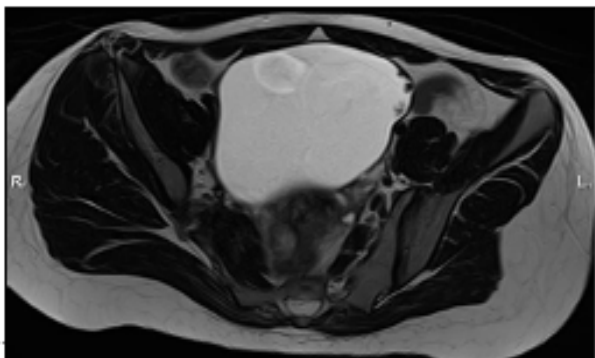


**Рисунок 9.** – Схема накопления контрастного препарата в структуре. Перфузионная кривая I типа (TIC-кривая)

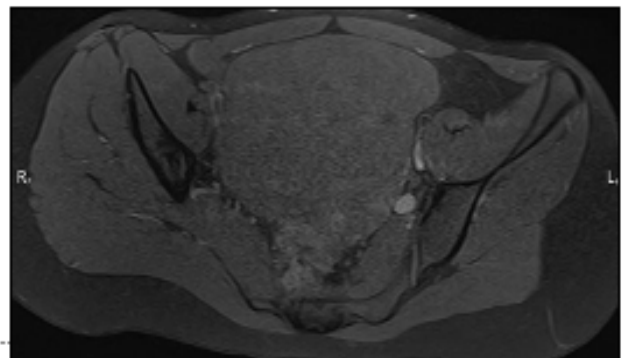


**Рисунок 10.** – Муцинозная цистаднома - однокамерная киста с белковым содержимым. Аксиальная плоскость: а – T2-ВИ, б – T1-ВИ

а

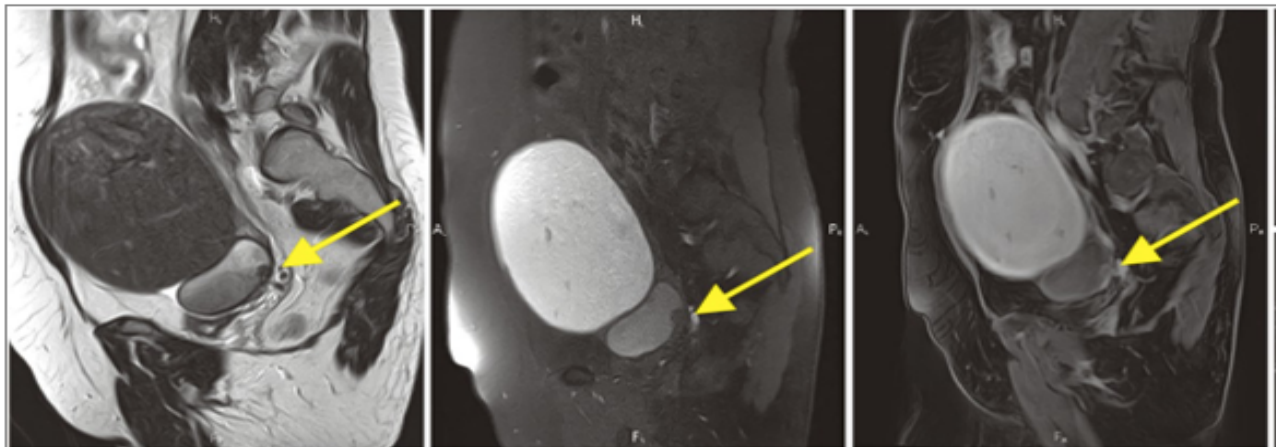


б



Кистозные образования с солидным компонентом, имеющим повышенный сигнал на DWI с высоким значением b-фактора, при этом характер накопления контрастного препарата с кривой 1 типа. При исследовании геморрагических и белковых кист рекомендовано применение субтракции, так как такие новообразования гиперинтенсивны на T1-ВИ. К этой категории также относят кистозно-солидные образования с жировым компонентом, имеющие неоднородный солидный компонент (дермоидный бугорок) (рис. 11) с 1 типом TIS-кривой (рис. 9).

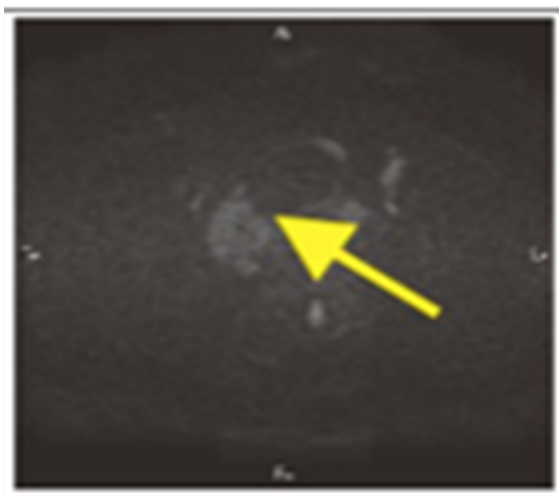
**Рисунок 11.** – Новообразование III категории с солидным компонентом. Сагитальная плоскость: а – T2-ВИ – гипоинтенсивный сигнал, б – гипоинтенсивный сигнал, в – T1-ВИ – промежуточный сигнал; аксиальная плоскость: г – DWI высокий сигнал, д – ИКД – промежуточный/низкий



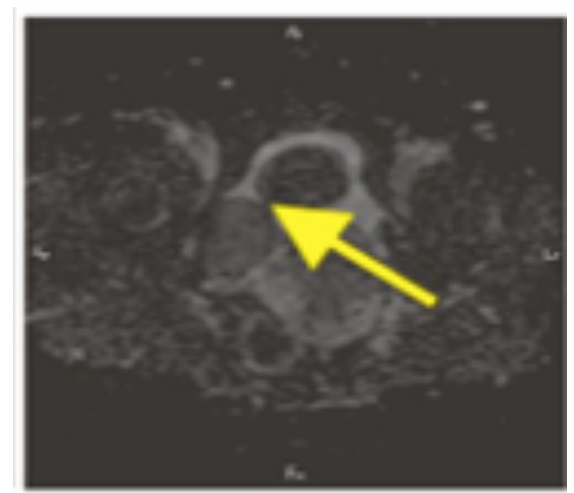
а

б

в



Г

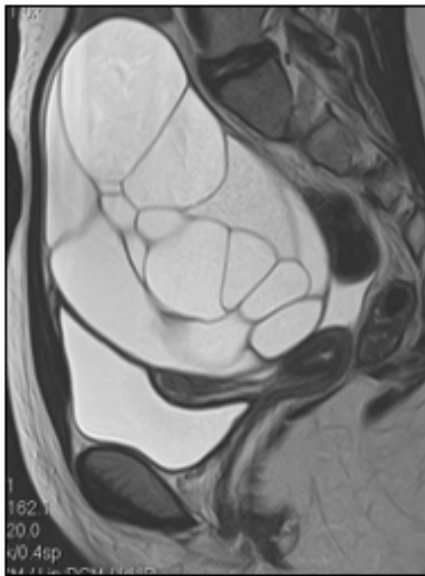


Д

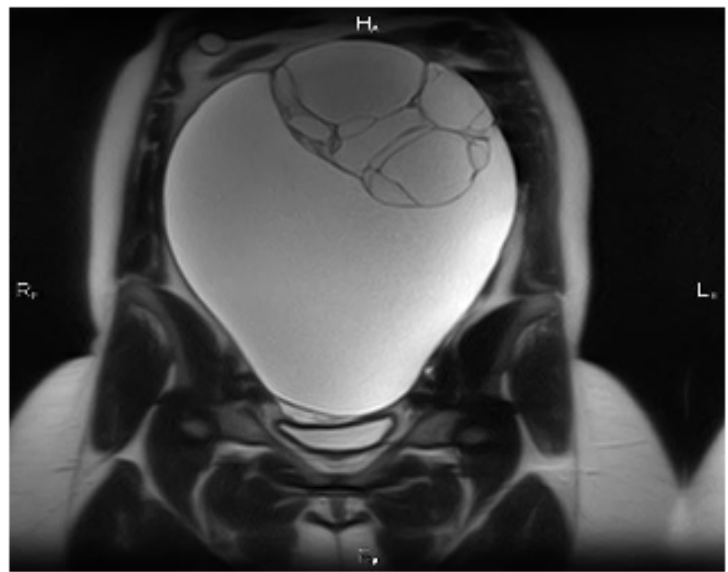
Многокамерные кисты могут быть физиологическими, доброкачественными или злокачественными кистозными опухолями. Отсутствие в многокамерной кисте солидных элементов говорит в пользу ее доброкачественности (рис. 12).

*Рисунок 12. – Многокамерная цистаденома яичника: а, б – T2-ВИ в сагитальной и корональной плоскостях*

а



б

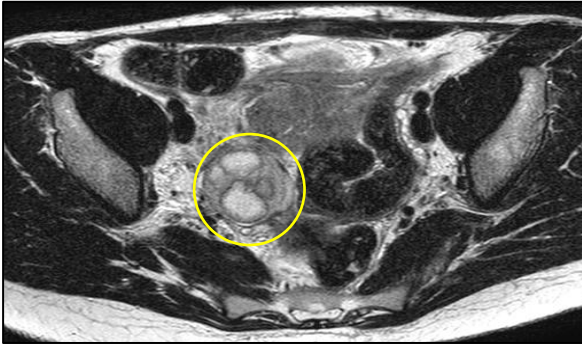


Ключевым этапом оценки является характеристика содержимого, поскольку в ряде случаев функциональные геморрагические кисты, эндометриомы, кисты желтого тела, образования воспалительной природы (абсцессы) могут иметь вариабельные, в т.ч. неоднородно утолщенные перегородки – при этом без солидных компонентов (рис. 13).

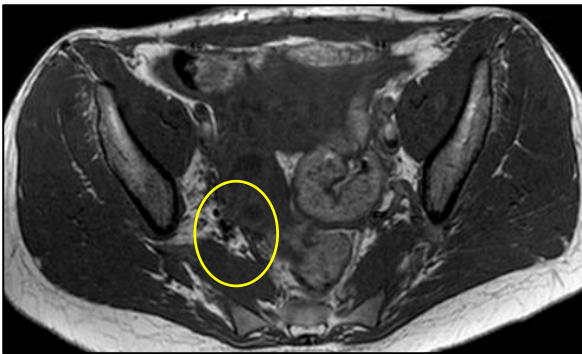
Новообразования, относящиеся к 4 категории, с высокой долей вероятности являются злокачественными. Это образования, содержащие солидный компонент, в котором имеет место выраженное ограничение свободной диффузии – гиперинтенсивный сигнал от солидного компонента на ДВИ при высоком значении b-фактора (подтвержденное на ИКД-картах), при введении контрастного препарата солидный компонент накапливает контрастный препарат по 2 типу кривой (рис. 14).

**Рисунок 13.** – Тубоовариальный абсцесс. Аксиальная плоскость: а – T2-ВИ, в – T1-ВИ, г – T1-ВИ FatSat, д – ИКД, е – DWI; б – T2-ВИ, корональная плоскость

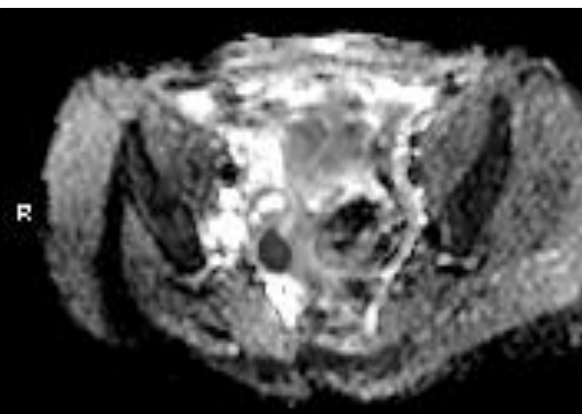
а



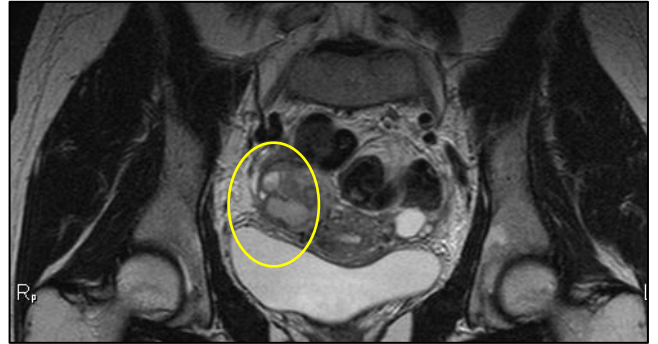
в



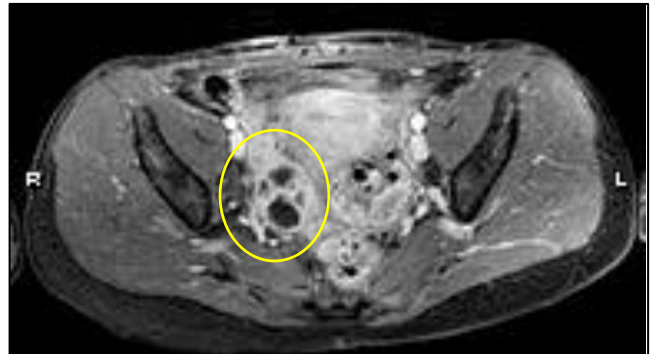
д



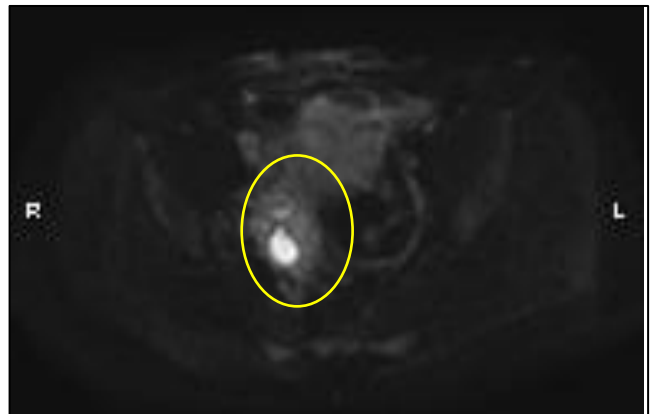
б



г

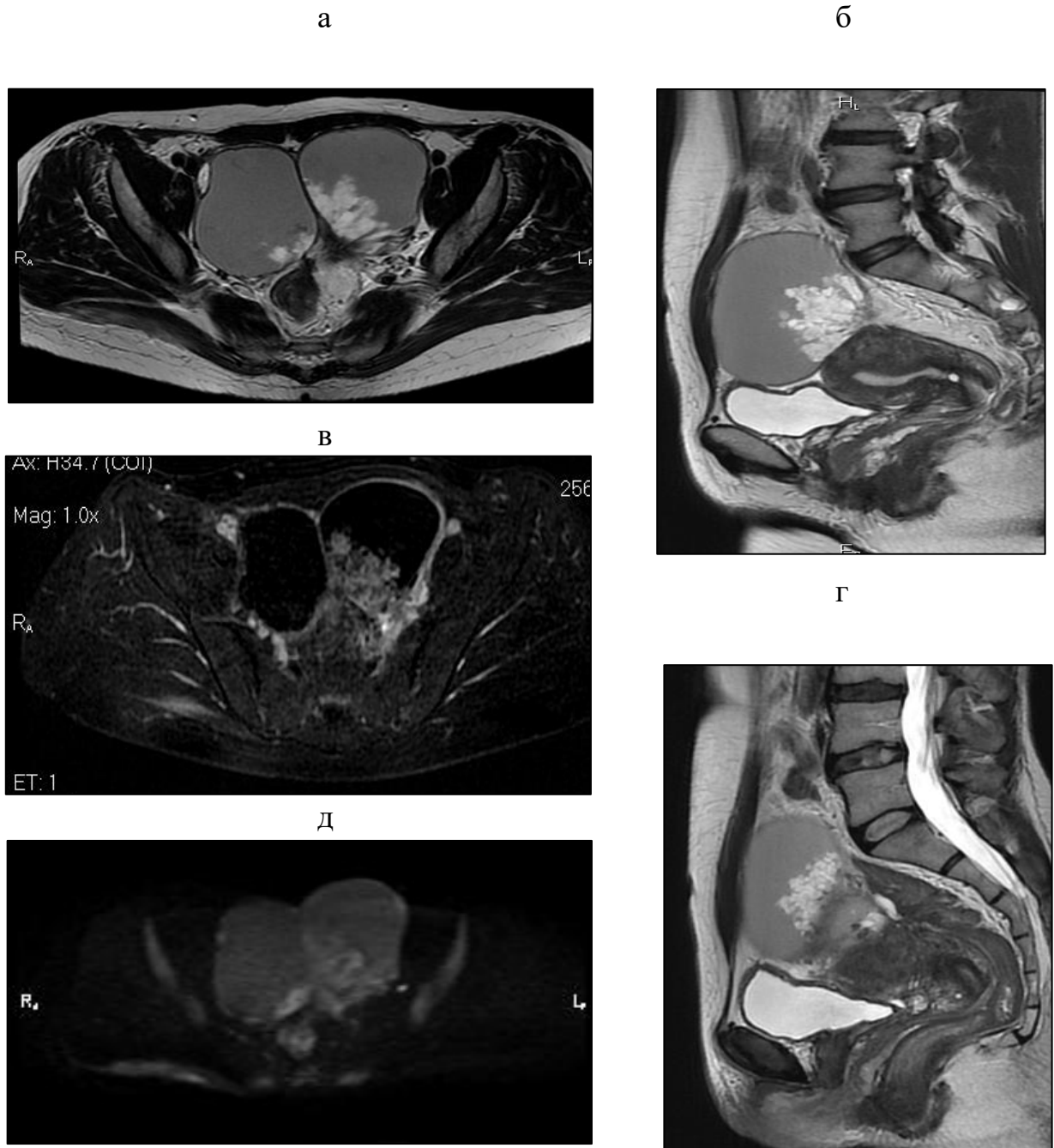


е



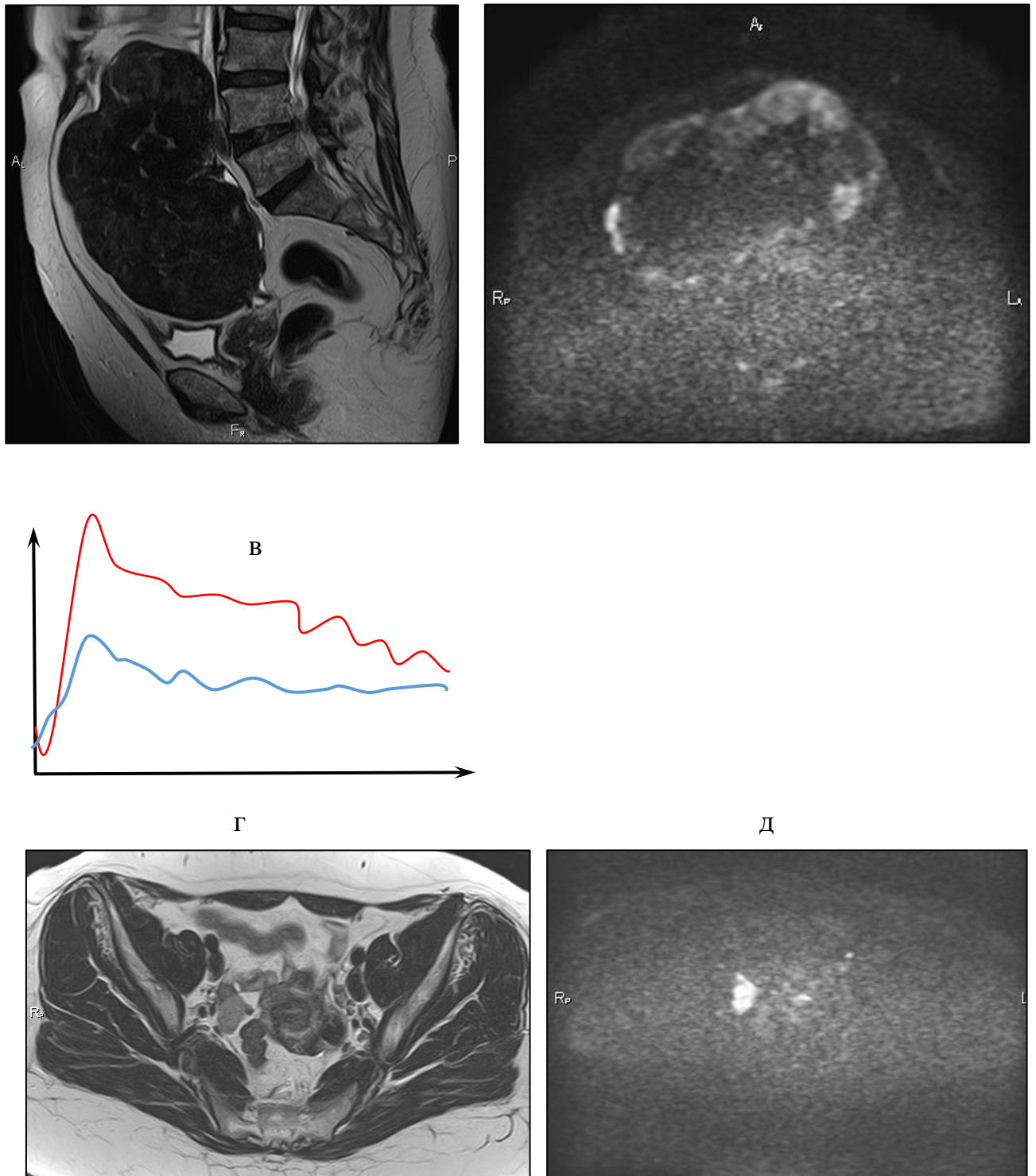


**Рисунок 14.** – Пограничная эндометриоидная цистаденома. Аксиальная плоскость: а – T2-ВИ, в – T1-ВИ, д – DWI; б, г – T2-ВИ, сагитальная плоскость



Несмотря на то, что вероятность злокачественности новообразований этой категории высока, некоторые доброкачественные новообразования могут иметь аналогичные МР-характеристики (например, опухоль Бреннера, клеточная текома) (рис. 15).

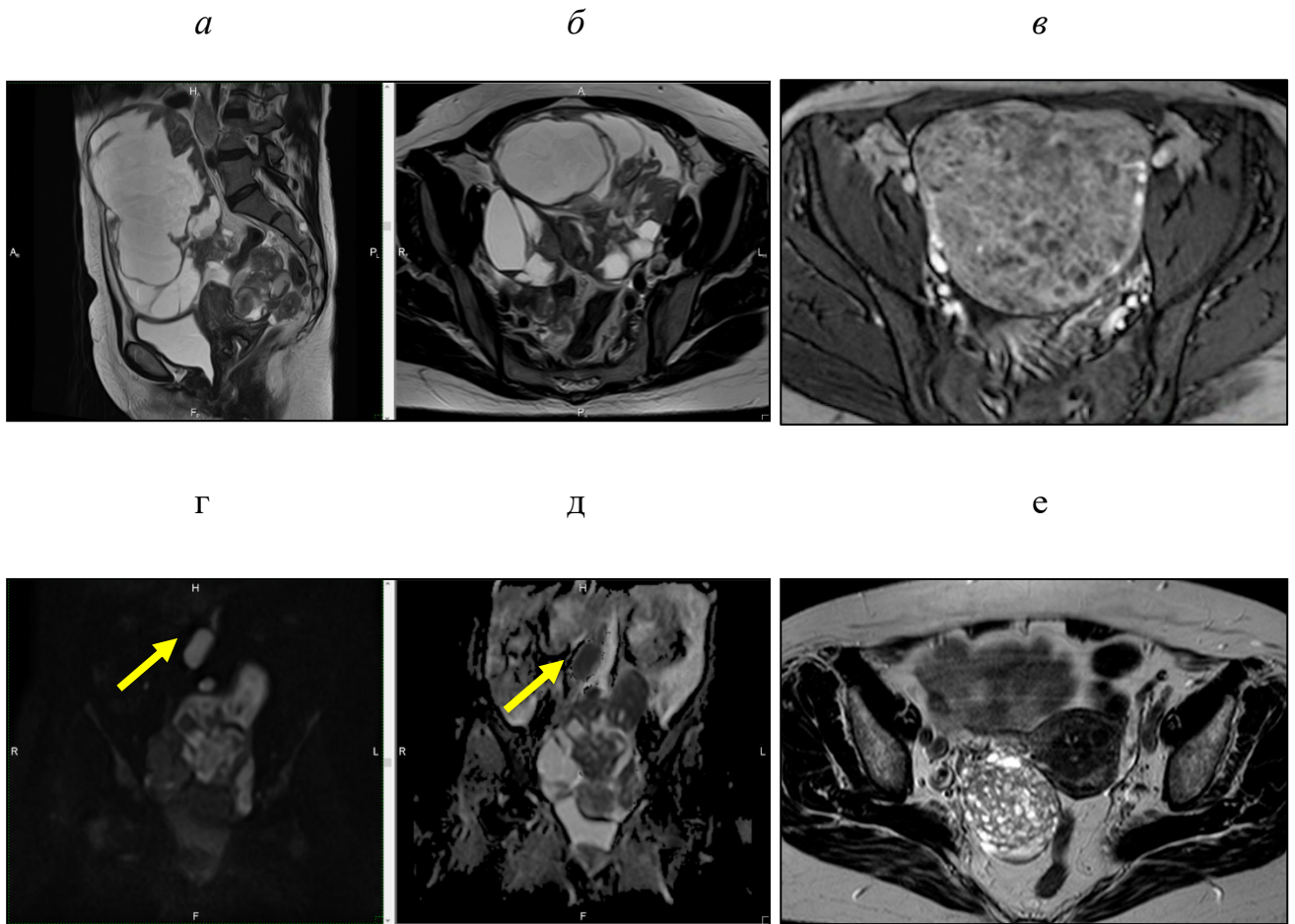
**Рисунок 15.** – O-RADS IV, солидные опухоли. Опухоль Бреннера: а. – T2-ВИ, сагитальная плоскость, б- DWI; в – TIC-кивая II типа; клеточная текома: г – T2-ВИ, аксиальная плоскость, д – DWI



В 5 категорию относят новообразования с высокой вероятностью злокачественности: выше 95%. Как и в 4 категории, солидные компоненты имеют признаки ограничения диффузии (гиперинтенсивный сигнал на DWI), раннего активного накопления и выделения контрастного препарата,

образования характеризуются МР-признаками инвазивного роста – инфильтрацией прилежащих органов, распространением по париетальной и висцеральной брюшине, метастатическим поражением лимфоузлов (рис. 16).

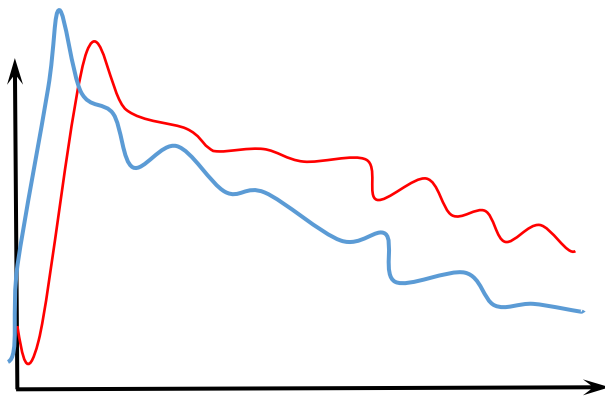
**Рисунок 16.** – Серозная аденокарцинома яичников высокой степени злокачественности (*high grade*) с массивной перитонеальной диссеминацией и поражением парааортальных лимфоузлов. а,б – T2-ВИ, канцероматоз в малом тазу (дугласов карман); в, е – солидная опухоль, аксиальная плоскость, г – DWI, стрелка – гиперэхогенные метастатические парааортальные лимфоузлы, д – ИКД, стрелка – метастатический парааортальный л/у



При этом T1С кривая III типа имеет следующий вид (рис. 17).

Подробный алгоритм стратификации риска и критерии ORADS MRI представлен в таблице 8.

**Рисунок 17.** - Схема накопления контрастного препарата в структуре.  
Перфузионная кривая III типа ( T1С-кривая)



**Таблица 8.** - Критерии оценки ORADS MRI

МР-признаки образований яичников	Оценка O-RADS, балл	Степень риска (%)	
Дополнительные образования отсутствуют (внеовариальные образования)	1	Не применимо	
Кистозная структура: без утолщения стенки и солидного компонента, отсутствие контрастного усиления стенки	2	0	
Кистозная структура: однокамерная, гладкая, подчёркнутая стенка в отсутствие солидного компонента, может быть незначительное контрастное усиление стенки		<1	
Кистозная структура: жировой компонент – может быть многокамерной, геморрагическое/эндометриоидное содержимое без солидного компонента – однокамерная			
Солидная структура: очень низкий гомогенный сигнал на T2-взвешенном изображении и низкий на диффузно-взвешенном изображении с b-фактором			
Кистозная структура: одна камера, неравномерно утолщённая стенка		3	<5
Кистозная структура: мультилокулярная с простым, белковым, геморрагическим или эндометриоидным содержимым	4	5–95	
Солидная структура/компонент: динамическая кривая I типа (исключает критерий оценки второй солидной структуры)			
Солидная структура/компонент: динамическая кривая II типа (исключает критерий оценки второй солидной структуры)			
Солидная структура/компонент: динамическая кривая III типа (исключает критерий оценки второй солидной структуры)	5	> 90	
Наличие диффузного утолщения брюшины/брюшного сальника, или локальные утолщения		> 95	

## ДВИ-MPT (DWI)

**Диффузионно-взвешенные изображения (DWI)** оценивались качественным и количественным методами с вычислением коэффициента диффузии. Измеряемый коэффициент диффузии (ИКД, ADC) используется для стандартизации измерений (снижения влияния других параметров) и представляет собой градиент кривой, строящейся при сопоставлении значений  $b$  по оси абсцисс и логарифма относительной интенсивности сигнала ткани — по оси ординат. В исследовании применялись значения фактора взвешенности  $b=0, 1000$  с/мм<sup>2</sup>. Остальные параметры последовательностей совпадали: TR — 2700 мс, TE — 84 мс, FA — 90°, FoV — 316 мм, толщина среза — 0,3-0,5мм, матрица — 128×88.

Стандартное время получения данных для каждого значения  $b$  при диффузионном исследовании варьировало в пределах 8–10 сек (при максимальном количестве срезов — 20), общая длительность сканирования (два фактора взвешенности) — 16–20 сек. Полученные изображения в автоматическом режиме были проанализированы с построением параметрических карт (карт ИКД, ADC-карт), с яркостью пикселей в оттенках серого (при базовой оценке) или определенному цвету (при цветовом картировании с последующим использованием режима Fusion) и соответствовали значению ИКД.

$$\text{ИКД (мм}^2/\text{с)} = (-1/b) \text{Log } S1/S0, \quad (8)$$

где:  $b$  — фактор взвешенности,  $S0$  — интенсивность сигнала при  $b=0$ ,  $S1$  — интенсивность сигнала после применения диффузионного градиента.

**ДКУ-MPT (DCE-MRI)**

Пациентам из групп O-RADS III – O-RADS V (n= 64) выполняли **динамическое контрастирование (DCE-MRI)**, оценивались следующие перфузионные параметры:

- $K^{trans}$  — коэффициент, характеризующий перераспределение КП между кровеносным сосудом и внеклеточным внесосудистым пространством;
- $V_e$  — коэффициент, отражающий объем КП в межклеточном пространстве (во внесосудистом и внеклеточном пространстве);
- $K_{ep}$  — коэффициент, характеризующий обратное перераспределение КП между кровеносным сосудом и внеклеточным внесосудистым пространством.

Для оценки количественных параметров перфузии в режиме свободной руки выделяли зону интереса (ROI) в солидном компоненте образования на T2-ВИ и соответствующем преконтрастном аксиальном T1-ВИ, выбирая наиболее информативный срез, на котором определялся мягкотканый компонент в его максимально однородной части. Постпроцессинговая обработка проведена с использованием рабочей станции Vitrea с установленным пакетом Olea для МР-изображений.

Все пациенты (n=102) были **прооперированы** в отделении инновационной онкологии и гинекологии (руководитель – к.м.н. Г.Н. Хабас). Весь удаленный во время операции биологический материал был отправлен на гистологическое исследование.

За период с 2019 по 2020 г. **срочное интраоперационное гистологическое исследование (frozen section)** выполнено 77 (75,5%) пациентам. Для срочного гистологического исследования применяли криостатные срезы, количество срезов варьировалось от 1 до 4 и определялось на основании типа и размера опухоли. Использовался Криостат Leica CM1950.

Получали срезы от 7 до 8 мкм с последующим их окрашиванием гематоксилином и эозином. Все срезы были изучены под микроскопом на малом и большом увеличении двумя патологами, в случае несовпадения диагнозов – выносилось единое решение консилиума. Срочное гистологическое исследование проводили в течение 20—30 мин. Морфологический диагноз был передан хирургической бригаде, выполняющей соответствующую операцию. Результат СИМД сопоставлен с окончательным гистологическим диагнозом. Стадия заболевания была установлена в соответствии классификации, принятой Гинекологическим онкологическим комитетом Международной Федерации гинекологов и акушеров (FIGO и TNM).

Для планового гистологического исследования материал фиксировали в 10% нейтральном формалине в течение 24 ч., заливали в парафин, готовили срезы толщиной 4-5 мкм, окрашивали гематоксилином и эозином.

Иммуногистохимическое исследование проведено по стандартному протоколу с определением рецепторного статуса опухоли. Для иммуногистохимического исследования было использовано 8 коммерческих антител: Ki-67 (маркер пролиферативной активности), p53, p16, WT1 (маркеры супрессии опухолевого роста), антитела к стероидным рецепторам (прогестероновому рецептору A (PgR) и эстрогеновым рецепторам (ER)), фактору транскрипции PAX8. Результаты оценивались качественно и количественно на световом микроскопе. Исследование выполнялось в патологоанатомическом отделении (рук. Асатурова А.В.). Материалом для исследования явились блоки препаратов 87 пациенток. Таким образом количество ИГХ-исследований составило 85,3% от общего числа пациенток. Характеристики антител и условий их применения представлены в таблице 9.

Оценку результатов ИГХ-реакций осуществляли следующим образом: экспрессию WT1 и PAX8 считали положительной, если ядра клеток окрашивались умеренно и сильно (PAX8-положительный: реакция

присутствует в > 5% ядер опухолевых клеток [140]; WT1-положительный: реакция присутствует в > 50% ядер опухолевых клеток [141]).

*Таблица 9. - Спецификация иммуногистохимических маркеров и их характеристики, применявшиеся в исследовании*

N	Наименование	Клон	Разведение	Поликлон./ Моноклон.	Фирма производитель	Положительный контроль
1	Ki-67	MIB-1	Ready to use	Моноклон.	Dako, Denmark	Препарат ткани миндалины
2	PAX8	ab79388	1:400	Поликлон.	Cell Marque	Препарат ткани почки
3	p53	D0-7	Ready to use	Моноклон.	Dako, Denmark	Препарат рака молочной железы
4	WT1	6F- H2	1:100	Моноклон.	Dako, Denmark	
5	PgR	636	Ready to use	Моноклон.	Dako, Denmark	Препарат эндометрия фазы пролиферации
6	ER	636	Ready to use	Моноклон.	Dako, Denmark	Препарат эндометрия фазы пролиферации
7	p16	E6H4	Ready to use	Моноклон.	Roche, Швейцария	Препарат плоскоклеточного рака шейки матки

Полуколичественную оценку иммуногистохимического определения рецепторов стероидных гормонов проводили по D.C. Allred и соавт. (1998) (таблица 10).

Интегральный показатель степени экспрессии рецепторов стероидных гормонов определяет сумма баллов, отражающих долю окрашенных клеток и интенсивность окраски. Эстроген позитивными опухоли считали при сумме баллов 3 и более. Считали отрицательной реакцией сумму баллов 0 – 2, слабоположительной – 3 – 4 балла, положительной – 5 – 6 и сильно положительной – 7- 8 баллов.



**Таблица 10.** - Полуколичественная оценка иммуногистохимического определения рецепторов стероидных гормонов [D.C. Allred и соавт., 1998]

<b>Особенности окрашивания</b>	<b>Баллы</b>
<b>А. Доля положительно окрашенных клеток</b>	
0	0
$>0$ и $<1/10$	1
$\geq 1/10$ и $< 1/3$	2
$\geq 1/3$ и $<1/100$	3
$\geq 1/100$ и $2/3$	4
$\geq 2/3$ и $\leq 1$	5
<b>Б. Интенсивность окраски</b>	
Негативна	0
Слабая	1
Промежуточная	2
Сильная	3
<b>В. Общая оценка</b>	-

Пролиферативную активность по экспрессии Ki-67 оценивали следующим образом: 1) 0% - 20% – низкая пролиферативная активность, 2) 21% - 50% – умеренная пролиферативная активность, 51%-100% – высокая пролиферативная активность [142]. Показатель пролиферации определяли на основании процентного содержания позитивно окрашенных клеток в 300 клетках [142].

Экспрессию p53 оценивали отдельно по интенсивности окрашивания (отсутствие экспрессии, слабая, умеренная, выраженная экспрессия) и в процентном соотношении к окрашенным клеткам. Экспрессия p53 считалась аномальной, если визуализировалась умеренная и выраженная ядерная экспрессия маркера в  $>75\%$  клеток [143]. Экспрессию p53 при слабопозитивной реакции рассматривали как соответствующую wild type гена TP53 (слабоположительное окрашивание), при тотально негативном или выраженном окрашивании – mutant type гена TP53 [144]. Окрашивание цитоплазмы и ядра p16 описывалось следующим образом: экспрессия была отрицательной, если было окрашено  $<10\%$  клеток; очаговая экспрессия при окрашивании от 10% до 90% клеток; и диффузное при окрашивании  $\geq 90\%$

клеток. Случаи, в которых было окрашено > 90% клеток, считались положительными, а случаи, в которых было окрашено <90% клеток, считались отрицательными.

### 2.3 Методы статистической обработки полученных данных

Результаты всех измерений и другая информация, собранная в ходе комплексного МР-обследования, вносились в специально разработанную для исследования базу данных с использованием программ Microsoft Excel из пакета Microsoft Office 2010 и далее «Statistica» v.10.0 для организации, формирования матрицы данных, анализа, построения графиков и диаграмм.

Критерий  $\chi^2$  применяется для сравнения групп по качественным признакам. Он основан на сравнении наблюдаемого распределения признаков в группах и ожидаемого (вычисленного на основании предположения, что распределение признака одинаковое в группах). Значение критерия рассчитывается следующим образом:

$$\chi^2 = \sum \frac{(O - E)^2}{E}, \quad (9)$$

где  $O$  – наблюдаемое значение признака в группе, а  $E$  – ожидаемое в той же группе.

Для оценки достоверности различий между группами использовался непараметрический  $U$ -критерий Манна-Уитни, предназначенный для сравнения двух независимых выборок. Он подходит для сравнения малых выборок и не требует нормальности распределения данных. Критерий основан на ранжировании данных сравниваемых выборок (меньшему значению признака приписывается меньший ранг) и сравнении сумм рангов для выборок. Значение критерия вычисляется по формуле:

$$U = n_1 n_2 + \frac{n_x(n_x + 1)}{2} - T_x, \quad (10)$$

где  $T_x$  – большая из ранговых сумм, а  $n_x$  – выборка соответствующая большей ранговой сумме.

Для описания категориальных бинарных данных использовали абсолютные числа  $N$  и процентные доли от общего числа пациенток в группе  $P$  в формате  $N (P\%)$ . Для описания количественных данных, имеющих нормальное распределение, использовали среднее арифметическое ( $M$ ) и стандартное отклонение ( $SD$ ) в формате  $M (SD)$ . При распределении признаков с распределением, отличающимся от нормального, их описывали в виде медианы ( $Me$ ) и квартилей  $Q1$  и  $Q3$  в формате  $Me (Q1; Q3)$ . Поскольку анализировали как количественные, так и качественные признаки, то корреляционный анализ проводили с использованием непараметрического корреляционного критерия Спирмена. 95% доверительный интервал для коэффициента корреляции определяли с помощью преобразования Фишера. Величину порогового уровня значимости  $p$  принимали равной 0,05. Если значение  $p$  было меньше 0,001, то  $p$  указывали в формате  $p < 0,001$ . Для оценки корреляций использовался коэффициент ранговой корреляции Спирмана ( $R$ ). При  $R < 0,3$  сила связи определялась, как слабая, при  $R$  от 0,3 до 0,6 – умеренная, при  $R \geq 0,7$  – высокая. Статистически значимыми считались различия данных при  $p < 0,05$ .

К операционным характеристикам метода диагностики относятся:

- *Чувствительность* (*Se, sensitivity*). Чувствительность определяли отношением количества истинно положительных результатов, к общему количеству истинно положительных и ложноотрицательных результатов.

$$1) \quad Se = \frac{TP}{D^-} \times 100\%$$

где  $TP$  — истинно положительные результаты исследования;  
 $D^-$  — количество всех заболевших.

$$2) \quad Se = \frac{TP}{TP + FN} \times 100\%$$

где  $TP$  — истинно положительные результаты;  
 $FN$  — ложноотрицательные результаты.

- *Специфичность (Sp, specificity)*. Специфичность определяли отношением количества истинно отрицательных результатов, к общему количеству истинно отрицательных и ложноположительных результатов.

$$1) \quad Sp = \frac{TN}{D} \times 100\%$$

где  $TN$  — истинно отрицательные случаи;  
 $D$  — здоровые пациенты.

$$2) \quad Sp = \frac{TN}{TN + FP} \times 100\%$$

где  $TN$  — количество истинно отрицательных результатов;  
 $FP$  — количество ложноположительных результатов.

Чем выше специфичность, тем меньше ложноположительных результатов.

К вспомогательным критериям информативности относятся:

- *Точность (Ac, accuracy)*. Точность показывает сколько всего правильных результатов получено в ходе применения данного метода исследования.

Определяется по формулам:

$$1) \quad Ac = \frac{TP + TN}{D + D^-} \times 100\%$$

где  $TP$  — истинно положительные результаты;  
 $TN$  — истинно отрицательные результаты;  
 $D$  — все здоровые пациенты;  
 $D^-$  — все пациенты с заболеванием.

$$2) \quad Ac = \frac{TP + TN}{TP + TN + FP + FN} \times 100\%$$

где  $TP$  — количество истинно положительных результатов;  
 $TN$  — количество истинно отрицательных результатов;  
 $FP$  — количество ложноположительных результатов;  
 $FN$  — количество ложноотрицательных результатов.

- Прогностическая ценность положительного результата (+PV, PVP, positive predictive value). Прогностическую ценность положительного результата определяли как отношение количества истинно положительных результатов (TP) к общему количеству положительных результатов.
- Прогностическая ценность отрицательного результата (-PV, PVN, negative predictive value). PVN результата определяли как отношение количества истинно отрицательных результатов (TN) к общему количеству отрицательных результатов.

Для того чтобы найти разделяющий порог для выбранных переменных, был использован ROC-анализ. ROC-кривая (англ. receiver operating characteristic, рабочая характеристика приемника) – график, позволяющий оценить качество диагностического теста. Он отражает соотношение между долей истинно-положительных результатов теста [также называемой чувствительностью теста (Sensitivity/Se)] и долей ложноположительных результатов теста [эта доля равна 1 – специфичность теста (Specificity/Sp)] при

варьировании разделяющего порога. Количественную интерпретацию ROC-кривой дает показатель AUC (англ. area under curve, площадь под ROC-кривой) – площадь, ограниченная ROC-кривой и осью доли ложных положительных результатов теста.

$$AUC = \int f(x)dx = \sum_i \left[ \frac{x_{i+1} + x_i}{2} \right] \cdot (y_{i+1} - y_i) \quad (11)$$

Чем выше показатель AUC, тем качественнее классификатор, при этом значение 0,5 демонстрирует непригодность выбранного метода исследования (соответствует случайному гаданию).

Для создания суммарного предоперационного алгоритма дифференциальной диагностики ОЯ использовался метод бинарной логистической регрессии.

Вероятность предсказываемого события ( $p$ ) рассчитывалась по формулам:

$z = b_0 + b_1x_1 + b_2x_2 + \dots + b_nx_n$ ; где  $z$  – зависимая переменная,  $b_0$  – константа,  $b_1, b_2, b_n$  – коэффициенты регрессии для соответствующей переменной,  $x_1, x_2, x_n$  – используемые независимые переменные (табл. 11).

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

*Таблица 11. - Переменные, использованные для построения диагностических моделей*

<b><math>x_1</math></b>	возраст
<b><math>x_2</math></b>	СА 125
<b><math>x_3</math></b>	HE 4
<b><math>x_4</math></b>	DR – конформационный показатель альбумина
<b><math>x_5</math></b>	тип T1C- кривой
<b><math>x_6</math></b>	O-RADS
<b><math>x_7</math></b>	ADC <sub>solid</sub>
<b><math>x_8</math></b>	K <sub>trans</sub>
<b><math>x_9</math></b>	K <sub>ep</sub>
<b><math>x_{10}</math></b>	СИМД

## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

### 3.1 Клиническая характеристика больных с опухолями яичников

На первом этапе было проведено комплексное обследование 133 пациенток, которые обратилась НМИЦ АГиП им.ак.В.И.Кулакова с 2018 по 2020 г. Согласно заданным критериям отбора из исследования была исключена группа пациенток (n=31): опухоль стромы полового тяжа, n=4; герминогенная опухоль яичника, n=5; метастатическая карцинома яичника, n=6; неовариальный источник опухоли, n=2; эндометриодные кисты яичников, n=4; пациенты, прооперированные в других лечебных учреждениях, n =6; пациенты, которым невозможно было выполнить МРТ в связи с клаустрофобией, n=4. Таким образом, согласно целям и задачам в окончательное проспективное исследование было включено 102 пациентки с новообразованиями яичников неясного злокачественного потенциала по данным УЗИ.

#### 3.1.1. Клинико-anamnestическая характеристика пациенток

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 отмечали 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/м<sup>2</sup>, в группе ПОЯ -  $25,1 \pm 5,0$  кг/м<sup>2</sup>, а в группе ЗОЯ -  $26,8 \pm 6,1$  кг/м<sup>2</sup>, что является нормальным значением ИМТ и статистически не различалось ( $p=0,498$ ) (таблица 12).

При анализе особенностей менструального цикла, овариального резерва, репродуктивного анамнеза и структуры перенесенных гинекологических заболеваний в группах статистически значимые различия были обнаружены



лишь в количестве аборт (в группе ЗОЯ достоверно выше число прерываний беременности в анамнезе).

**Таблица 12.** - Клинико-анамнестические данные включенных в исследование пациенток

	<b>ДОЯ</b> (n = 26)	<b>ПОЯ</b> (n = 24)	<b>ЗОЯ</b> (n = 52)	<b>p-value</b>
<b>Средний возраст, лет</b>	<b>44,6±15,9</b>	38,0±11,3	<b>50,7±12,0<sup>1</sup></b>	<b>0,0004</b>
<b>18 – 30 лет</b>	<b>6 (23,1%)<sup>3</sup></b>	7 (29,2%) <sup>3</sup>	<b>2 (3,8%)</b>	<b>0,0028</b>
<b>31 – 45 лет</b>	8 (30,8%)	13 (54,1%)	18 (34,6%)	0,1932
<b>46 – 60 лет</b>	7 (26,7%)	3 (12,5%)	20 (38,5%)	0,0725
<b>61 и старше</b>	5 (19,2%)	1 (4,2%)	12 (23,1)	0,1166
<b>Вес, кг</b>	69,5±11,8	69,8±14,1	73,7±17,8	0,4967
<b>Рост, см</b>	164,5±5,6	166,8±5,2	166,0±6,8	0,3272
<b>ИМТ, кг/м<sup>2</sup></b>	25,7±3,9	25,1±5,0	26,8±6,1	0,4984
<b>Недостаточная масса тела</b>	0	1 (4,2%)	1 (1,9%)	0,4801
<b>Нормальная масса тела</b>	15 (57,7%)	12 (50,0%)	20 (38,5%)	0,2685
<b>Избыток массы тела</b>	6 (23,1%)	4 (16,6%)	15 (28,8%)	0,5675
<b>Ожирение I степени</b>	5 (19,2%)	6 (25,0%)	10 (19,2%)	0,8103
<b>Ожирение II степени</b>	0	1 (4,2%)	4 (7,7%)	0,4253
<b>Ожирение III степени</b>	0	0	2 (3,9%)	0,7375
<b>Курение</b>	4 (15,4%)	7 (29,2%)	4 (7,7%)	0,0526
<b>Вредные привычки</b>	0	3 (12,5%)	1 (1,9%)	0,0790
<b>Высшее образование</b>	20 (76,9%)	21 (87,5%)	33 (63,5%)	0,0851

<sup>1</sup> – выявлены статистически значимые различия с группой ДОЯ.

<sup>2</sup> – выявлены статистически значимые различия с группой ПОЯ.

<sup>3</sup> – выявлены статистически значимые различия с группой ЗОЯ.

Данные анализа менструальной функции пациенток (возраст менархе, продолжительность цикла, длительность менструальных кровотечений) представлены в таблице 13.

**Таблица 13.** - Характеристика менструальной функции включенных в исследование пациенток

	<b>ДОЯ</b> (n = 26)	<b>ПОЯ</b> (n = 24)	<b>ЗОЯ</b> (n = 52)	<b>p-value</b>
<b>Возраст менархе, лет</b>	13 (12 – 14)	13 (13 – 14)	13 (13 – 14)	0,2356
<b>Возраст начала половой жизни, лет</b>	19 (17 – 21,25)	19 (17 – 20,75)	19 (19 – 21)	0,3632
<b>Длительность цикла, дней</b>	28 (26 – 29)	28 (27 – 29,5)	27,5 (26 – 28)	0,0796
<b>Длительность менструации, дней</b>	5 (4,75 – 6)	5 (5 – 5,75)	5 (4,25 – 5)	0,4393
<b>Нерегулярный цикл</b>	0	3 (12,5%)	2 (3,8%)	0,1048

При рассмотрении характеристик менструального цикла выявлено, что средний возраст менархе во всех группах составил 13 лет, самый ранний возраст менархе - 10 лет (в группе ЗОЯ), а самый поздний – 16 лет (во всех группах). Медиана продолжительности менструального цикла составила 28 дней в группе ДОЯ И ПОЯ и 27,5 дней в группе пациенток со злокачественными опухолями яичников. Во всех трех группах средняя продолжительность менструального кровотечения составляла 5 дней. Начало половой жизни отмечалось в возрасте 19 (17– 21) лет.

Акушерский анамнез (табл. 14) существенно не отличался в сравниваемых группах. В группе ЗОЯ преобладало количество аборт - 48,1% (25 пациенток) относительно группы ПОЯ, а число самопроизвольных выкидышей был статистически ниже по сравнению с ДОЯ: 1,9% (1 пациентка) против 19,2% (5 пациенток), соответственно.

**Таблица 14. - Акушерский анамнез пациенток**

	<b>ДОЯ</b> (n = 26)	<b>ПОЯ</b> (n = 24)	<b>ЗОЯ</b> (n = 52)	<b>p-value</b>
<b>Беременности в анамнезе</b>	2 (0 – 3)	1 (0 – 2)	2 (1 – 4)	0,0783
<b>1 и более</b>	19 (79,1%)	17 (70,8%)	40 (76,9%)	0,8330
<b>Из них:</b>	2 (2 – 4)	1 (1 – 2)	3 (1 – 4) <sup>2</sup>	<b>0,0396</b>
<b>Аборты в анамнезе</b>	0 (0 – 1)	0 (0 – 0)	0,5 (0 – 2) <sup>2</sup>	<b>0,0065</b>
<b>1 и более</b>	10 (38,5%)	3 (12,5%)	25 (48,1%) <sup>2</sup>	<b>0,0087</b>
<b>Из них:</b>	1,5 (1 – 2,5)	1 (1 – 5)	2 (1 – 3)	0,4736
<b>Выкидыши в анамнезе</b>	0 (0 – 0)	0 (0 – 0)	0 (0 – 0) <sup>1</sup>	<b>0,0368</b>
<b>1 и более</b>	5 (19,2%)	3 (12,5%)	1 (1,9%) <sup>1</sup>	<b>0,0174</b>
<b>Из них:</b>	1 (1 – 1)	1 (1 – 1)	1 (1 – 1)	1,0000
<b>Внематочные беременности в анамнезе</b>	0 (0 – 0)	0 (0 – 0)	0 (0 – 0)	0,3832
<b>1 и более</b>	2 (7,7%)	3 (12,5%)	1 (1,9%)	0,1062
<b>Из них:</b>	1 (1 – 1)	1,5 (1 – 2)	1 (1 – 1)	1,0000
<b>Преждевременные роды в анамнезе</b>	0	0	0 (0 – 0)	0,6065

<i>1 и более</i>	0	0	1 (1,9%)	1,000
<i>Из них:</i>	-	-	1 (1 – 1)	---
<i>Роды в анамнезе</i>	1 (0 – 2)	1 (0 – 1)	1 (0 – 2)	0,1004
<i>1 и более</i>	16 (61,5%)	17 (70,8%)	37 (71,2%)	0,6660
<i>Из них:</i>	1 (1 – 2)	1 (1 – 1,25)	1 (1 – 1)	0,1779

<sup>1</sup> – выявлены статистически значимые различия с группой ДОЯ.

<sup>2</sup> – выявлены статистически значимые различия с группой ПОЯ.

В ходе исследования сочетанной гинекологической патологии статистически значимых различий обнаружено не было. Однако при анализе данных о структуре перенесенных гинекологических оперативных вмешательств (табл. 15) в группах выявлены статистически значимые различия в частоте выполненных ранее аднексэктомий в группе ПОЯ ( $p < 0,0126$ ).

**Таблица 15.** - Гинекологический анамнез и структура оперативных вмешательств в анамнезе

	<b>ДОЯ</b> ( <i>n</i> = 26)	<b>ПОЯ</b> ( <i>n</i> = 24)	<b>ЗОЯ</b> ( <i>n</i> = 52)	<i>p-value</i>
<i>Аднекситы</i>	5 (19,2%)	4 (16,7%)	8 (15,4%)	0,9391
<i>Аденомиоз</i>	6 (23,1%)	7 (29,2%)	18 (34,6%)	0,6101
<i>НГЭ</i>	5 (19,2%)	1 (4,2%)	5 (9,6%)	0,2504
<i>Миомы</i>	7 (26,9%)	6 (25,0%)	11 (21,2%)	0,8246
<i>Полипы</i>	6 (23,1%)	2 (8,3%)	7 (13,5%)	0,3489
<i>СПКЯ</i>	0	0	1 (1,9%)	1,0000
<i>ВЗОМТ</i>	2 (7,7%)	0	0	0,1167
<i>Миомэктомии</i>	0	0	1 (1,9%)	1,0000
<i>Тубэктомии</i>	2 (7,7%)	2 (8,3%)	3 (5,8%)	0,8857
<i>Цистэктомии</i>	2 (7,7%)	8 (33,3%)	8 (15,4%)	0,0618
<i>Аднексэктомии</i>	1 (3,8%)	<b>5 (20,8%)<sup>3</sup></b>	<b>1 (1,9%)</b>	<b>0,0126</b>

<sup>3</sup> – выявлены статистически значимые различия с группой ЗОЯ.

Был проведен анализ структуры сопутствующей патологии: у пациентов группы ЗОЯ чаще встречались заболевания сердечно-сосудистой системы, а также одновременно встречались заболевания нескольких систем организма (таблица 16).

**Таблица 16.** - Частота и структура сопутствующей экстрагенитальной патологии

Сопутствующая патология	ДОЯ (n = 26)	ПОЯ (n = 24)	ЗОЯ (n = 52)	p-value
<b>Сердечно-сосудистая</b>	<b>3 (12,5%)<sup>3</sup></b>	<b>3 (12,5%)<sup>3</sup></b>	<b>22 (42,3%)</b>	<b>0,0277</b>
<i>Заболевания органов дыхания</i>	1 (3,8%)	0	0	0,4902
<i>Заболевание желудочно-кишечного тракта</i>	14 (38,5%)	11 (45,8%)	29 (55,8%)	0,7546
<i>Заболевания органов мочевыделительной системы</i>	1 (3,8%)	1 (4,2%)	1 (1,9%)	0,7992
<i>Эндокринологические расстройства</i>	8 (30,8%)	3 (12,5%)	12 (23,1%)	0,3169
<i>Аллергии</i>	10 (38,5%)	4 (16,7%)	12 (23,1%)	0,1968
<i>Бесподие</i>	0	1 (4,2%)	2 (3,8%)	0,6102

<sup>3</sup> – выявлены статистически значимые различия с группой ЗОЯ.

Среди сопутствующей патологии обращала на себя внимание частота заболеваний сердечно-сосудистой системы и желудочно-кишечного тракта в группе ЗОЯ, что коррелировало с возрастными характеристиками пациентов этой группы. Таким образом, пациентки с ЗОЯ в 3 раза чаще имели заболевания органов сердечно-сосудистой системы ( $p=0,0277$ ).

Структура сопутствующей экстрагенитальной патологии была следующей:

1. Сердечно-сосудистые заболевания: гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, сердечно-сосудистая недостаточность – 28/102 (27,45%) больных;
2. Заболевания ЖКТ: язвенная болезнь желудка, хронический колит, желчнокаменная болезнь, хронический холецистит – 54/102 (52,9%); – заболевания органов дыхания: бронхиальная астма – 1/102 (0,1%)
3. Заболевания мочевыделительной системы: пиелонефрит, гломерулонефрит и др. – 3/102 (2,9%);
4. Заболевания эндокринной системы: сахарный диабет первого и второго типов, аутоиммунный тиреоидит и др. – 23/102 (22,5 %).

Данные об объеме проведенных обследований представлены в таблице 17, из которой видно, что всем пациентам проводилось клиническое обследование, согласно стандартам оказания медицинской помощи, гинекологический осмотр, а также определение онкомаркеров (СА125, HE4, индекс ROMA), а также МРТ-исследование (нативное + ДВИ), из них комплексное МР-исследование с использованием перфузионных параметров ( $K^{trans}$ ,  $K_{ep}$ , and  $V_e$ ) выполнено 64 пациенткам (62,75%).

Для исследования конформационных изменений молекулы альбумина аппаратом «Альбутран» были взяты образцы от 56 пациенток (54,9%), в это же исследование была введена группа контроля - здоровые пациенты, сопоставимые по возрасту и клинико-anamнестическим данным (38 пациентов). Всем пациентам (n=102) было выполнено хирургическое лечение с последующим гистологическим исследованием удаленных препаратов, из них срочное интраоперационное морфологическое исследование выполнено в 77 случаях (75,5%), а иммуногистохимическое исследование - в 87 случаях (85,3%).

**Таблица 17.** - 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
<b>Магнитно-резонансное исследование:</b>		
• 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
<b>Исследование онкомаркеров:</b>		
СА 125, HE4, индекс ROMA	102	100

<b>Морфологическое исследование:</b>		
• гистологическое исследование послеоперационного материала	102	100
• СИМД	77	75,5
<b>«Альбутран-М»</b>	56	54,9
<b>Иммуногистохимическое исследование</b>	87	85,3

### 3.2 Прогностическая значимость СА-125, НЕ-4, ROMA и параметров АТА-теста в определении характера ЭОЯ

#### 3.2.1 Анализ уровня онкомаркеров и показателей сывороточного альбумина

Исследование онкомаркеров проводилось 100% пациенткам (СА 125, НЕ 4, ROMA), определялась диагностическая эффективность этих методов. Результаты представлены в таблице 18.

**Таблица 18.** - Описательная статистика показателей иммунохимического исследования (СА125, НЕ4, индекс ROMA) в группах

	<b>ДОЯ (n = 26)</b>	<b>ПОЯ (n = 24)</b>	<b>ЗОЯ (n = 52)</b>	<b>p-value</b>
<b>СА-125</b>	15,5 (12,5 – 46,0) <sup>3</sup>	23,0 (12,7 – 41,0) <sup>3</sup>	194,8 (43 – 864,5)	<0,0001
<b>НЕ-4</b>	40,3 (17,3 – 54,7) <sup>3</sup>	38,6 (16,3 – 49,5) <sup>3</sup>	97,7 (64,3 – 285,8)	<0,0001
<b>ROMA</b>	6,6 (3,3 – 13,2) <sup>3</sup>	4,1 (1,4 – 11,7) <sup>3</sup>	47,8 (14,2 – 92,3)	<0,0001

<sup>3</sup> – выявлены статистически значимые различия с группой ЗОЯ.

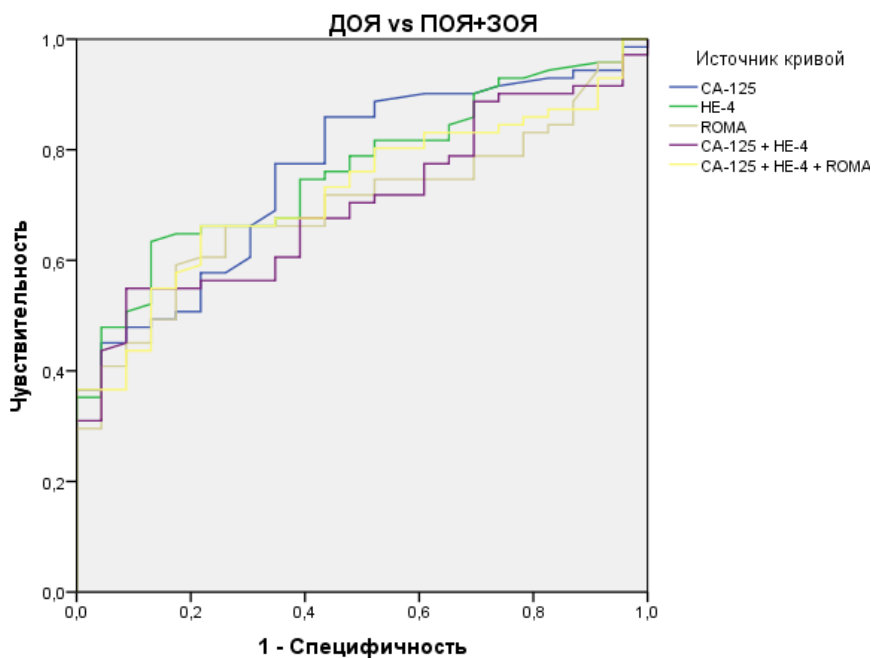
Уровень сывороточного маркера СА–125 варьировал от 2,9 до 2566 Ед/мл. Уровни онкомаркеров СА–125, НЕ4 и индекс ROMA были значительно выше в группе ЗОЯ, чем в группах с пограничными и доброкачественными опухолями яичников, выявлены статистически значимые различия ( $p < 0,0001$ ); также был проведен ROC-анализ с целью определения диагностической эффективности этих параметров по отдельности и при их совместном использовании. Как отражено на графике (рис. 18), при комбинированном использовании площадь под ROC-кривой (AUC) составила 0,722, что значительно ниже, чем при изолированном использовании данных

диагностических маркеров (0,763 и 0,762) (табл. 19). Таким образом, изолированное использование СА-125 в нашем исследовании оказалось наиболее высокочувствительной методикой для диагностики пограничных и злокачественных опухолей яичников.

**Таблица 19.** - Диагностическая информативность изолированного и совместного использования СА125, HE4, индекса ROMA в исследуемых группах

	Чувств- в-сть	Спец ифич ность	PPV	NPV	Эффе ктивн ость	AUC
<b>СА-125</b>	77,3%	65,4%	86,6%	50,0%	74,3%	<b>0,763</b>
<b>HE-4</b>	70,3%	61,5%	83,9%	42,1%	68,0%	<b>0,762</b>
<b>ROMA</b>	76,9%	69,2%	85,1%	77,4%	68,0%	0,698
<b>СА125+HE4+ROMA</b>	67,6%	76,9%	89,3%	45,5%	70,0%	0,722

**Рисунок 18** - ROC – кривые диагностических характеристик сывороточных уровней СА 125, HE 4 и значения индекса ROMA по отдельности и их комбинации



Параметры	AUC
<b>CA125</b>	,763
<b>HE4</b>	,762
<b>ROMA</b>	,698
<b>CA125+HE4</b>	,702
<b>CA125+HE4+R OMA</b>	,722

В пилотное проспективное исследование по изучению конформационных и транспортных свойств альбумина в дифференциальной диагностике ЭОЯ включены 38 здоровых женщин и 46 пациенток с ЭОЯ, из них 18 пациенток с

впервые выявленным раком яичников, 14 - с доброкачественными эпителиальными опухолями яичников и 14 пациенток с пограничными новообразованиями.

**Таблица 20.** - *Описательная статистика показателей АТА-теста (DR, DTE, BE, RTQ) в обследованных группах пациентов*

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

При анализе параметров функциональной активности альбумина сыворотки крови больных группы ДОЯ, ЗОЯ, ПОЯ, а также женщин контрольной группы выявлено достоверное снижение показателей конформационных (DR) и детоксикационных (DTE) свойств молекулы альбумина. Наиболее информативным параметром в дифференциальной диагностике ЭОЯ является показатель конформационных изменений молекулы альбумина (DR) (табл. 21). Интегральная информативность теста (AUC - область под ROC-кривой) в диагностике злокачественных опухолей яичников составляет 0,850 (85%).

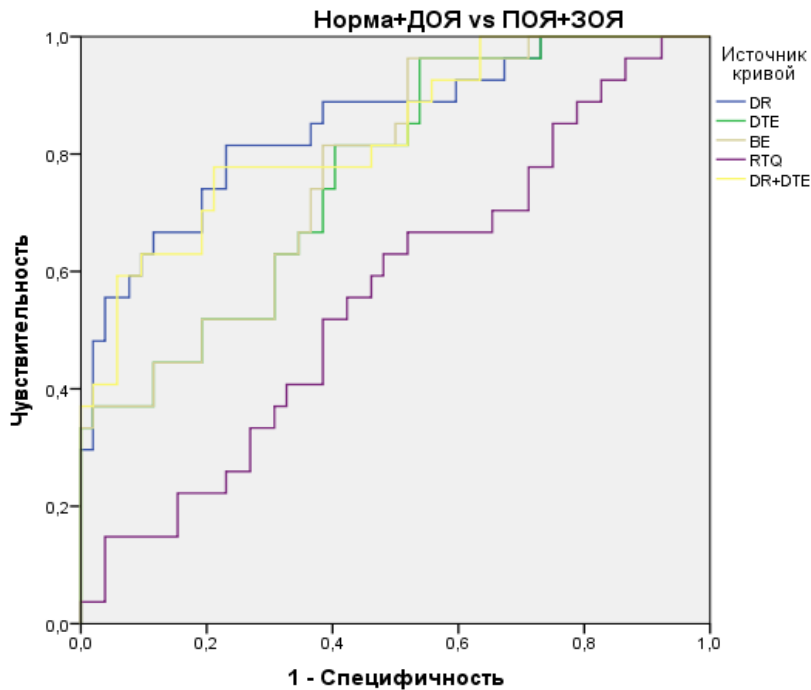
Оптимальное значение cut-off равно 1,45. При этом тест имеет чувствительность SE=81,5% и специфичность SP=76,9%, ДИ 0,758-0,942, p<0,0001. Диагностическая точность теста составляет 78,5%. Одновременное использование показателе DR и DTE (числовой показатель детоксикационных свойств молекулы альбумина) не продемонстрировало значимых преимуществ (AUC=0,832, p<0,0001) (рис. 19).

Далее мы проанализировали и сравнили показатели чувствительности, специфичности, диагностической эффективности, PPV и NPV комбинированного использования онкомаркеров СА 125 и HE4 с наиболее информативным показателем АТА-теста (DR) с целью дифференциальной



диагностики доброкачественных и злокачественных опухолей яичников (рис.20).

**Рисунок 19** - ROC-кривые показателей АТА-теста при дифференциальной диагностике ЭОЯ

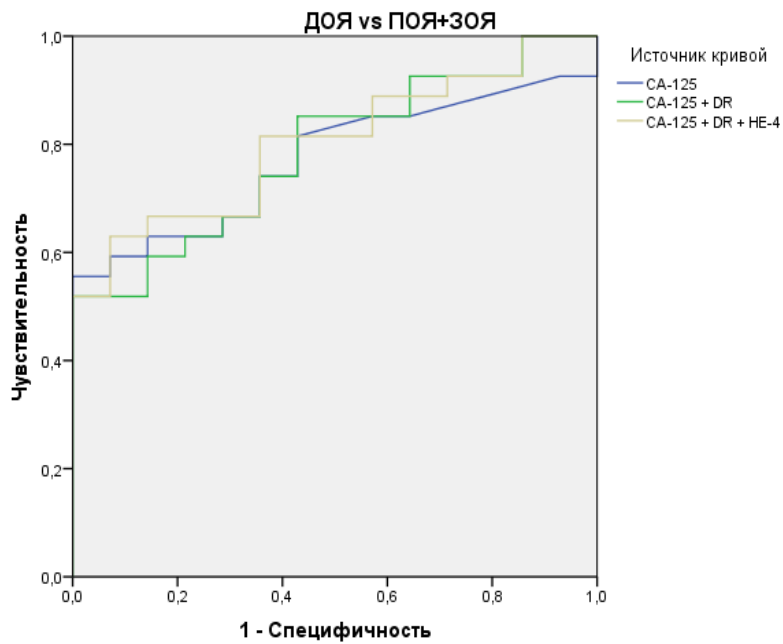


Параметры	AUC
DR	,850
DTE	,765
BE	,771
RTQ	,561
DR+DTE	,832

**Таблица 21.** - Показатели диагностической информативности параметров АТА-теста

	Чувствительнос ть	Специфичнос ть	PPV	NPV	Эффективнос ть	AUC
<b>DR</b>	81,5%	76,9%	64,7%	88,9 %	78,5%	0,850
<b>DTE</b>	74,1%	61,5%	50%	82,1 %	65,8%	0,765
<b>BE</b>	66,7%	63,5%	48,6%	78,6 %	64,6%	0,771
<b>DR+DTE</b>	77,8%	78,8%	65,6%	87,2 %	78,5	0,832

**Рисунок 20** - ROC – кривые диагностических характеристик сывороточных маркеров CA 125, HE4 и показателя DR



Комбинированные параметры	AUC
CA125+DR	,786
CA125+HE4+DR	,802

**Таблица 22.** - Показатели диагностической информативности онкомаркеров и конформационного параметра АТА-теста

	Чувствительность	Специфичность	PPV	NPV	Эффективность	AUC
<b>CA125+DR</b>	74,1%	74,1%	80%	56,3%	70,7%	0,786
<b>CA125+DR+HE4</b>	81,5%	64,3%	81,5%	64,3%	75,6%	0,802

Измерение показателя конформационных свойств молекулы сывороточного альбумина DR и его комбинация с онкомаркерами CA125 и HE4 позволяет повысить точность предоперационного клиничко-лабораторного обследования (чувствительность - 81,5%, специфичность - 64,3%, диагностическая точность - 75,6%/70%, AUC=0,802). Данный факт свидетельствует в пользу необходимости дальнейшего поиска неинвазивных биомаркеров для формирования программ скрининга и ранней диагностики злокачественных опухолей яичников.

Все пациентки получили хирургическое лечение в отделении инновационной онкологии и гинекологии НМИЦ АГП им. В.И.Кулакова. Золотым стандартом окончательной диагностики являлось плановое

морфологическое исследование, проведенное на базе патологоанатомического отделения Центра.

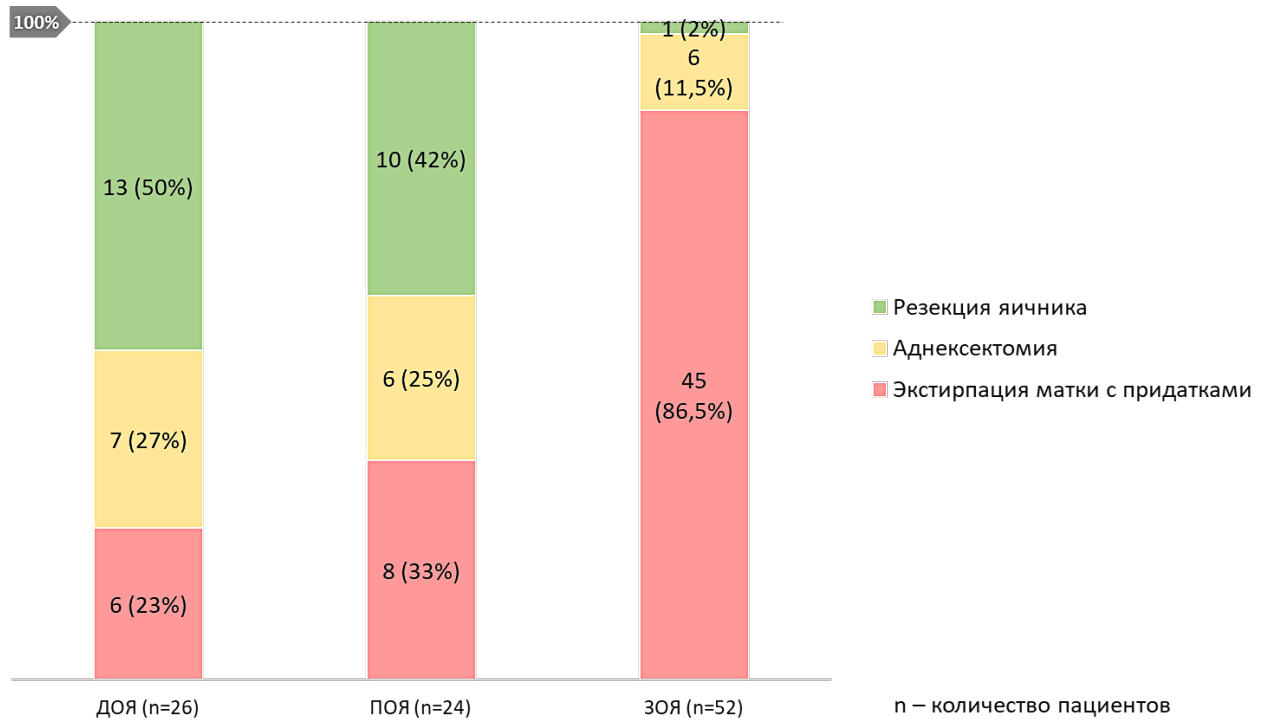
Значимо чаще в группе с ДОЯ и ПОЯ как в пременопаузе, так и в постменопаузальном возрасте операция была выполнена лапароскопическим доступом, при этом в 72% случаев был выполнен органосохраняющий объем, используя лапароскопический или лапаротомический доступы и проведено хирургическое стадирование. Выполнялась ревизия брюшной полости: визуальная оценка абдоминальной поверхности диафрагмы, печени, желудка, латеральных карманов, дугласова пространства, большого сальника, парааортальных и тазовых лимфатических узлов. При отсутствии или незначительном количестве перитониального выпота выполнялись смывы брюшной полости с последующим их цитологическим исследованием. Со всех подозрительных участков париетальной и висцеральной брюшины брались биоптаты для морфологического исследования. Пациентам с ЗОЯ в 86,5% случаев была выполнена радикальная операция – тотальная гистерэктомия с придатками (таблица 23 + диаграмма 1).

**Таблица 23.** - Характеристика объема проведенного хирургического лечения

<i>Объем оперативного лечения</i>	<i>ДОЯ (n = 26)</i>	<i>ПОЯ (n = 24)</i>	<i>ЗОЯ (n = 52)</i>	<i>p-value</i>
<i>Резекция яичника</i>	<b>13 (50,0%)<sup>3</sup></b>	<b>10 (41,7%)<sup>3</sup></b>	<b>1 (1,9%)</b>	<b>&lt;0,0001</b>
<i>Аднексэктомия</i>	7 (26,9%)	6 (25,0%)	6 (11,5%)	0,1614
<i>Экстирпация матки с придатками</i>	<b>6 (23,1%)<sup>3</sup></b>	<b>8 (33,3%)<sup>3</sup></b>	<b>45 (86,6%)</b>	<b>&lt;0,0001</b>

*Диаграмма 1. - Характеристика объема проведенного хирургического*

*лечения*



Морфологическое подтверждение диагноза получено в 100% случаев. Стадирование заболевания проходило в строгом соответствии с МКБ-10 в рубрике С56 по классификации FIGO. При стадировании пограничных и злокачественных опухолей яичника (таблица 24), 12 (50%) и 3 (5,8%) классифицированы как IA стадия, соответственно, у 4 пациенток (16,7%) была IB стадия и у 3 (12,5%) IC1 стадия ПОЯ, у 6 (11,5%) пациенток с ЗОЯ была IC1 и IC3 стадия; 6 (11,5%) ЗОЯ и 4 (16,7%) ПОЯ классифицированы как IIB, 1 (4,1%) пациентка с ПОЯ и 12 (23,1%) с ЗОЯ имели микроскопические диссеминаты за пределами малого таза и стадию IIIA, IIIB и IIIC стадии - 25 (48,1%) пациенток с ЗОЯ.

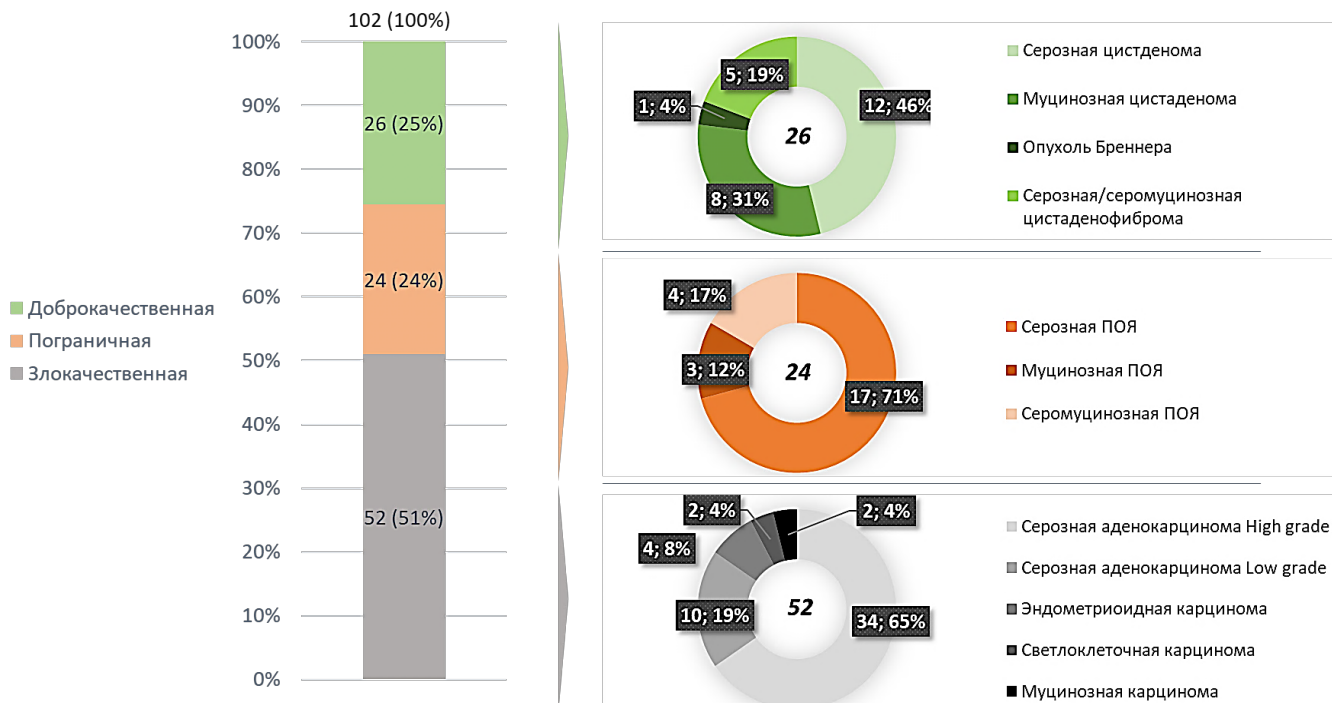
В нашем исследовании в 95% случаев ПОЯ и в четверти случаев ЗОЯ были диагностированы на ранних стадиях заболевания (I-II стадии).

**Таблица 24.** - Распределение больных с пограничными и злокачественными опухолями яичников в соответствии со стадией по FIGO

Стадия	ПОЯ (n = 24)	ЗОЯ (n = 52)	p-value
IA	12 (50,0%)	3 (5,8%)	<b>&lt;0,0001</b>
IB	4 (16,7%)	0	
IC1	3 (12,5%)	5 (9,6%)	
IC3	0	1 (1,9%)	
IIB	4 (16,7%)	6 (11,5%)	
IIIA	1 (4,1%)	2 (3,8%)	
IIIAi	0	5 (9,6%)	
IIAii	0	5 (9,6%)	
IIIB	0	3 (5,8%)	
IIIC	0	22 (42,4%)	

Структура гистологических вариантов эпителиальных опухолей яичников представлена на рисунке 21.

**Рисунок 21.** - Структура эпителиальных опухолей яичников пациенток, прооперированных в Центре в период с 2018 по 2020 гг.



Полученные данные коррелируют с общемировым трендом встречаемости и структурой эпителиальных опухолей яичников, в которой

лидирующую позицию занимают серозные опухоли вне зависимости от их степени злокачественности [Новая классификация опухолей яичника / Г.А. Франк, Л.В. Москвина, Ю. Ю. Андреева, 2015 г].

Таким образом, в результате проведенного исследования были выявлены некоторые клиничко-анамнестические особенности у пациенток исследуемых групп: средний возраст достоверно отличался в группе ЗОЯ ( $50,7 \pm 12,0$ ) ( $p=0,0004$ ), и достоверно чаще в этой группе в качестве сопутствующей патологии обнаруживались заболевания сердечно-сосудистой системы ( $p=0,0277$ ). В нашем исследовании подавляющее большинство опухолей относилось к типу серозных карцином высокой степени злокачественности, в то время как серозные карциномы низкой степени злокачественности, а также муцинозные, светлоклеточные, эндометриоидные карциномы и злокачественные опухоли Бреннера встречались редко. Полученные результаты свидетельствуют о том, что серозные опухоли яичников являются наиболее распространенными опухолями среди доброкачественных, пограничных и злокачественных опухолей яичников и, следовательно, изучение морфогенеза ЭОЯ и улучшение диагностики является наиболее актуальной задачей современной гинекологии и онкогинекологии.

### **3.3 Ретроспективный анализ ошибок**

Отдельному анализу подверглись клиничко-морфологические данные из историй болезни 35 пациенток злокачественными опухолями яичников, у которых диагноз был верифицирован во время или после операций по поводу опухолевых образований придатков матки за период с 2018 по 2020 гг.

Всем пациенткам (100%) операции были выполнены по месту жительства в гинекологических отделениях стационаров общего профиля. В последующем все пациентки были направлены в НМИЦ АГП им.В.И.Кулакова в отделение инновационной онкологии и гинекологии.

Средний возраст больных в исследуемой группе составил  $35,82 \pm 2,05$  лет. Подавляющее число операций (70%) было выполнено с использованием лапароскопического доступа. Эти данные свидетельствуют о том, что при обнаружении опухолевых образований придатков у молодых женщин предпочтение отдается миниинвазивному доступу.

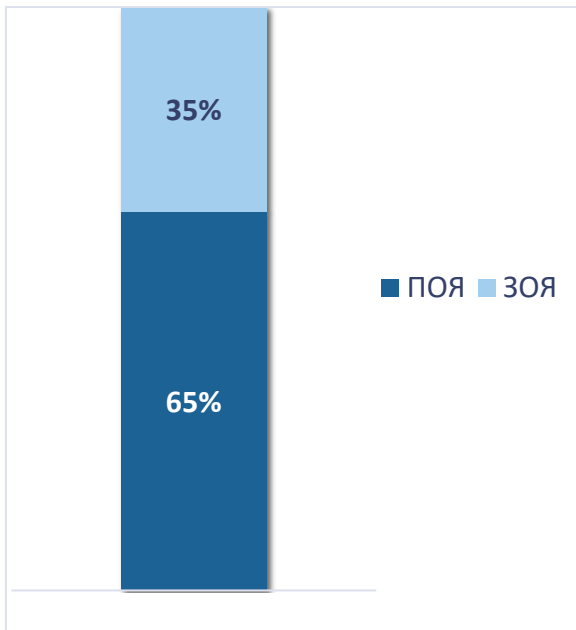
Структура хирургического доступа отражена на диаграмме 2.

*Диаграмма 2. - Структура оперативного доступа*



В то же время, выявление злокачественных опухолей яичников в раннем репродуктивном возрасте подтверждает тенденцию последних лет к увеличению заболеваемости в этой возрастной группе. Пограничные опухоли яичников были диагностированы в 22 (65%) случаях, тогда как злокачественные карциномы яичников – в 12 (35%), что также согласуется с литературными данными (диаграмма 3).

*Диаграмма 3. - Частота встречаемости ПОЯ и ЗОЯ*



Распределение больных в соответствии с данными окончательного гистологического исследования послеоперационного материала (пересмотра морфологических препаратов в референсных центрах) представлено на диаграмме 4, 5.

*Диаграмма 4. - Распределение больных с ПОЯ по морфологической структуре*





*Диаграмма 5. - Распределение больных с ЗОЯ по морфологической структуре*



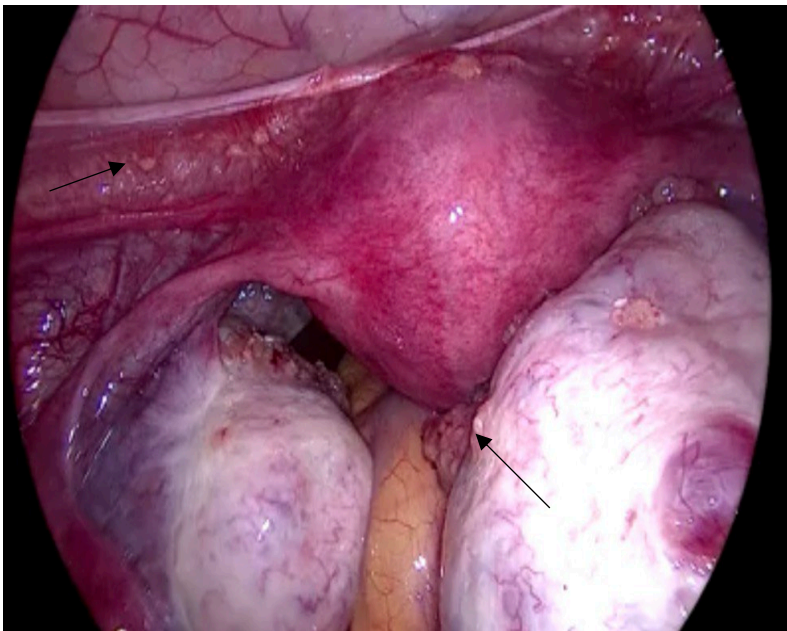
Так, у 12 (35%) женщин отмечались различные специфические особенности в анамнезе: у больных ранее выполнялись операции на органах малого таза, в том числе у 4 (33,3%) из них были диагностированы пограничные опухоли яичников, что вероятнее всего свидетельствует о продолженном росте или рецидиве болезни. Тем не менее, не были запрошены гистологические препараты первой операции, больные не были консультированы онкологом, что повлекло за собой дальнейшее неадекватное лечение. Злокачественный характер опухоли не был заподозрен ни в одном случае при проведении гинекологического осмотра. Даже большие размеры образования, более 10 см в диаметре (20,6%), ограниченная подвижность опухоли (11,8%) не вызвали онкологической настороженности и не привели к специфическому дообследованию (онкомаркеры, МРТ, КТ).

На предоперационном ультразвуковом исследовании у 14 (41,2%) пациенток были диагностированы двусторонние новообразования кистозно-солидного строения, как однокамерные, так и с множественными перегородками неоднородной структуры. В 8 (23,6 %) случаях в опухоли определялся пристеночный компонент. Таким образом, у 22 (65%) пациенток

ультразвуковая картина свидетельствовала о возможной малигнизации новообразований, при этом доплеровское исследование выполнено лишь у трех больных. Во всех случаях выявлена выраженная сосудистая сеть в паренхиме опухоли, в перегородках, с низким индексом резистентности, что является косвенным признаком малигнизации данного новообразования.

Ретроспективный анализ протоколов эндоскопических операций выявил, что у 19 (56%) из 34 больных определялись многокамерные опухоли с неровной, бугристой поверхностью, кистозно-солидной структуры, с разрастаниями по поверхности капсулы по типу «цветной капусты», в том числе у трех пациенток отмечены множественные просовидные высыпания по брюшине малого таза, боковых карманов и диафрагме (рис. 22).

*Рисунок 22. – Интраоперационная картина: множественные диссемиаты по брюшине малого таза, двусторонние опухоли яичников с выходом опухолевой ткани за пределы капсулы яичника – указаны стрелками (ревизия)*



В большинстве случаев размер выявленного новообразования превышал нормальные размеры яичника: в 23 (67,6%) случаях отмечены опухоли более 6 см в диаметре, максимально достигая 13 см. Лапароскопические операции при больших размерах новообразования с высокой вероятностью нарушают

онкологический принципластики и не рекомендуется к использованию при ОЯ более 10 см в диаметре. У 18 (53%) из 34 анализируемых больных в протоколах оперативных вмешательств отмечено нарушение целостности капсулы с попыткой аспирации содержимого опухоли. Попадание опухолевых масс в брюшную полость в условиях пневмоперитонеума и постоянной циркуляции газа способствует распространению злокачественных клеток, с последующей их имплантацией по брюшине. Для предотвращения этого осложнения были предложены и применяются специальные эндоконтейнеры для извлечения опухолей, что позволяет избежать контаминации окружающих тканей, предупредить диссеминацию процесса.

Из 34 анализируемых больных лишь в 6 (17,6%) протоколах лапароскопической операции имелись указания о применении подобных эндоконтейнеров для абластичного извлечения опухоли. Во время ревизии органов малого таза в 5 наблюдениях было выявлено небольшое количество свободной жидкости, однако цитологическое исследование жидкости /тазовых смывов также не производилось. Цитологическое исследование перитонеальной жидкости является необходимым этапом стадирования злокачественных опухолей яичников.

Обращает на себя внимание и то, что ни в одном из случаев хирург не осмотрел внутреннюю поверхность капсулы, тем самым пропустив имеющиеся в 7 (20,6%) случаях участки в виде папиллярных разрастаний, т.е. после извлечения опухоли из брюшной полости препарат был направлен в патологоанатомическое отделение для проведения планового морфологического исследования и осмотрен морфологом. Злокачественный характер опухоли был заподозрен лишь в 12 (35,3%) случаях, в результате чего материал был отправлен на срочное морфологическое исследование в 8 из 12 случаев, где подтвердилась злокачественная природа опухоли.

Срочное морфологическое исследование является обязательным условием при оперативном вмешательстве на придатках матки (при

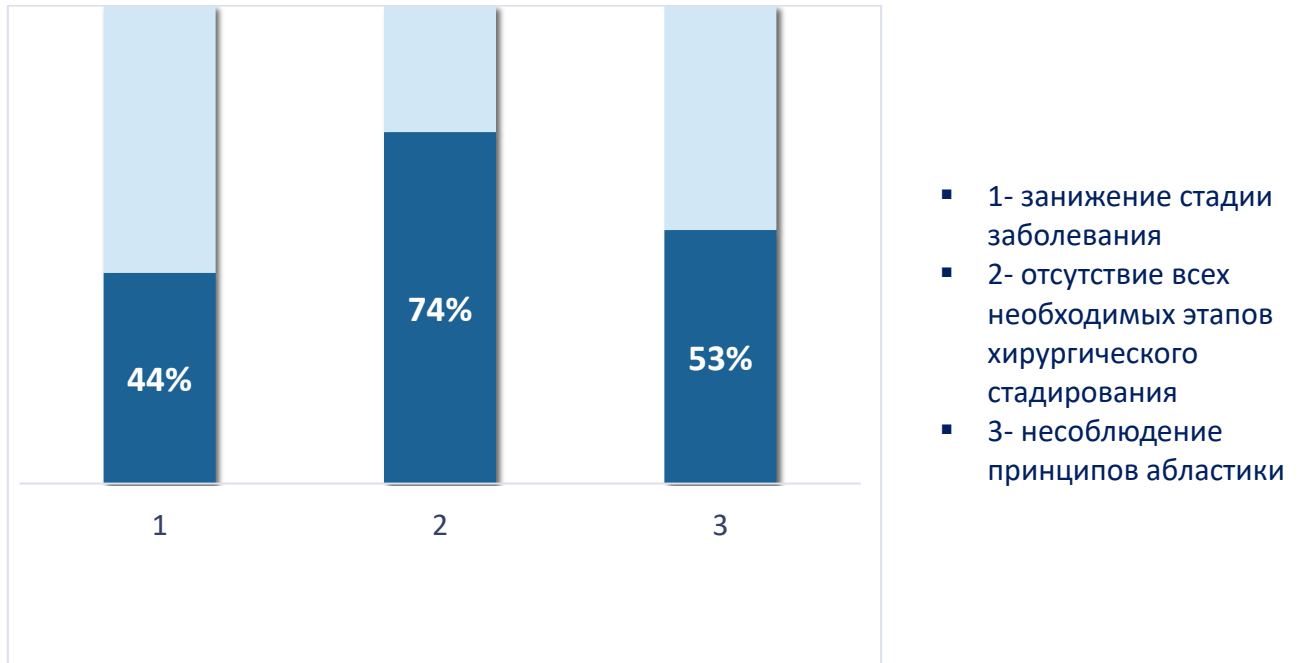
минимальном подозрении на ЗНО яичников), позволяющее во время операции определить характер процесса и в последствии провести необходимые стадирующие процедуры (мультифокальная биопсия брюшины, резекция большого сальника, выскабливание эндометрия при эндометриоидном гистотипе опухоли, ревизию аппендикса с последующей аппендэктомией измененного червеобразного отростка в случаях муцинозных опухолей). В анализируемых наблюдениях при срочном морфологическом исследовании эпителиальные новообразования диагностированы у 8 (24%) пациенток, в результате чего этой группе больных выполнялось одномоментное хирургическое стадирование, при этом в 3 случаях хирурги произвели конверсию на лапаротомию, а у 5 остальных больных операции завершились лапароскопически: удалены пораженные придатки, резецирован второй визуально неизмененный яичник.

Особое значение в хирургическом лечении злокачественных опухолей яичников представляет большой сальник. В связи с нередким вовлечением последнего в опухолевый процесс, необходимо выполнять его резекцию даже при отсутствии видимого поражения. В нашем исследовании в 12% случаев в макроскопически непораженном сальнике при гистологическом исследовании были обнаружены микрометастазы, что в последующем изменило стадию заболевания и повлияло на дальнейшую лечебную тактику.

В анализируемой группе больных, прооперированных из лапароскопического доступа, пациенткам не проводилась резекция большого сальника, даже в случаях интраоперационного подтверждения злокачественного характера опухоли яичника, что закономерно в последующем привело к повторной операций. Из 7 (20%) пациенток, операция у которых проводилась из лапаротомного доступа в связи с опухолями яичников больших размеров (более 10 см), в 6 случаях хирурги выполнили все необходимые стадирующие этапы в связи с обнаружением просовидных высыпаний по париетальной брюшине таза, и висцеральной брюшине толстого и тонкого кишечника и их брыжеек.

Анализируя объемы оперативных вмешательств, целесообразно выделить три наиболее распространенных типа ошибок (диаграмма б)

*Диаграмма б. - Выявленные ошибки в ходе анализа медицинской документации*



Таким образом, отсутствие срочной интраоперационной морфологической диагностики (СИМД) у большинства больных, нарушение целостности капсулы опухоли во время операции (52,9%); не использование контейнеров для извлечения удаленного препарата (82,3%); отсутствие адекватного стадирования (74%) - наиболее частые диагностические и тактические ошибки, допущенные во время оперативных вмешательств по поводу опухолей яичников. Объективные трудности выявления злокачественных опухолей яичников на ранних стадиях, ошибки, допущенные на диагностическом этапе, привели к возникновению тактических ошибок, а именно к неадекватным оперативным вмешательствам, неправильному определению стадии заболевания и к необходимости повторных операций. При этом недооценка эндоскопической картины, отсутствие осмотра удаленной опухоли на разрезе оперирующим хирургом, неправильная тактика

при подтверждении злокачественного характера новообразования во время операций привели к возникновению дальнейших тактических ошибок.

Для дальнейшего лечения по поводу злокачественных новообразований эти больные были направлены в специализированные онкологические центры, однако в 7 (20,6%) случаях пациенткам с пограничными и злокачественными опухолями яичников было начато специфическое лечение в количестве от 1 до 3 курсов полихимиотерапии производными платины и таксанами. Всем пациенткам было проведено повторное оперативное вмешательство в отделении инновационной онкологии и гинекологии после детального дообследования по всем имеющимся на сегодняшний день стандартам предоперационного обследования онкологических пациентов, а также пересмотрены гистологические препараты онкоморфологами с большим опытом работы.

Средний интервал между первым хирургическим вмешательством и операцией по поводу рестадирирования составил  $48,96 \pm 2,8$  дня. Почти у половины пациенток повторные радикальные операции были выполнены в сроки, не превышающие месяц после верификации ЗОЯ. Такой интервал между операциями можно объяснить, как объективными, так и субъективными причинами: к объективным причинам следует отнести: время, затраченное на проведение планового морфологического исследования, пересмотр стеклопрепаратов в референсных центрах и на повторное предоперационное обследование пациентки. А также позднее обращение к онкологу вследствие неполной их информированности о характере опухоли является субъективным фактором, приводящим к отсроченному началу специализированного лечения.

При повторных операциях было обнаружено следующее: в 14,7 % выявлена остаточная опухоль в резецированном яичнике, в 20,6% отмечено поражение контрлатерального яичника, в 26,5%: обнаружены опухолевые импланты по париетальной брюшине и в большом сальнике. К сожалению, обнаружили несовпадения в стадии заболевания: при

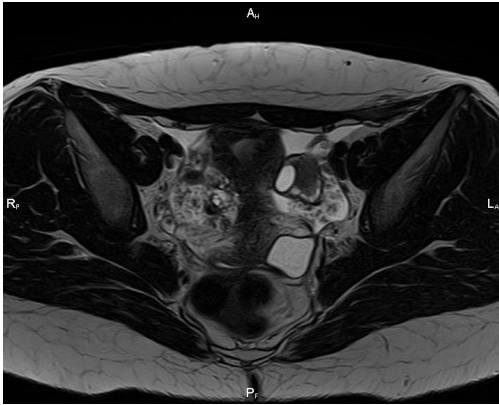
проведении второй операции (повторной/рестадирирование) у 15 больных было выявлено опухолевое поражение второго яичника, большого сальника, маточной трубы, диссеминация по брюшине малого таза, т.е. в 44 % случаев стадия заболевания была занижена.

Представленный ниже демонстрационный пример иллюстрирует один из случаев, когда гинеколог ограничился лишь биопсией опухоли и пациентка сразу была передана в специализированное учреждение, где после проведенного дообследования (на МРТ-изображениях отчетливо визуализируется двусторонняя кистозно-солидная опухоль с разрастаниями по внешней поверхности капсулы по типу «цветной капусты», а также высокой ИС от солидного компонента на ДВИ с высоким b-фактором) было выполнено органосохраняющее хирургическое вмешательство с удалением всех видимых проявлений болезни (полная циторедукция).

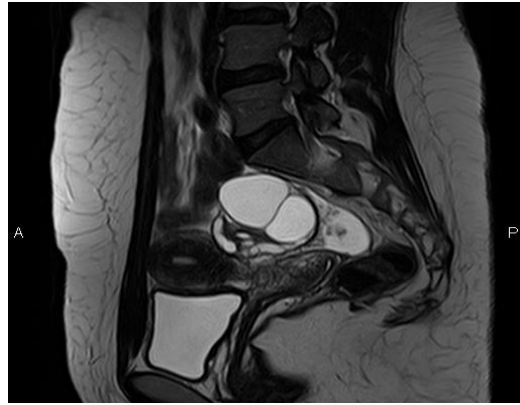
Высокая частота неоптимальных хирургических вмешательств у данных пациенток связана с отсутствием стандартизированной системы предоперационной стратификации риска и, как следствие, с ошибками в маршрутизации и отсутствием онкологической настороженности. На рисунке 23 показан демонстрационный пример, где на МР-изображениях визуализируются множественные вегетации по капсуле новообразований яичников, аналогичные по своим МР-характеристикам множественные диссеminatы по брюшине малого таза; данная картина наиболее вероятно демонстрирует, что выявленные опухоли имеют недоброкачественный характер, данный пациент должен получать лечение в онкогинекологическом стационаре с соблюдением всех онкологических принципов.

**Рисунок 23.** - Демонстрационный пример: МРТ органов малого таза и интраоперационная картина. Пациентка X., 27 лет. Пограничная опухоль яичников IIIС стадии T3cNxM0. Стрелками указаны множественные разрастания опухолевой ткани и диссеминаты в малом тазу: а - аксиальное T2-В.И.; б - сагиттальное T2-В.И.; в - корональное T2-В.И.; г - аксиальное ДВИ (b=1000); д - малый таз при ревизии; е - этап резекции левого яичника.

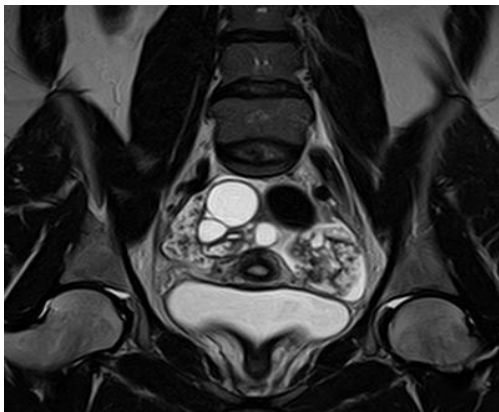
а



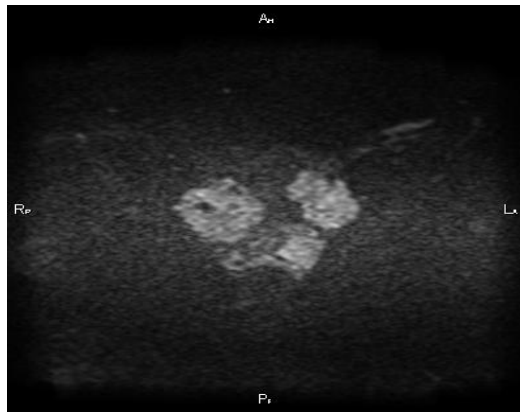
б



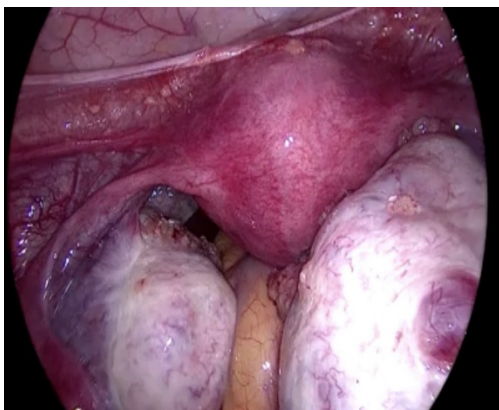
в



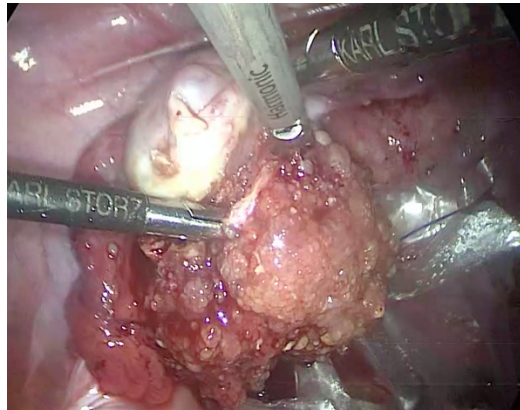
г



д



е





### 3.4. Результаты мп-МРТ у пациенток с ЭОЯ

#### 3.4.1. МР-семиотика ЭОЯ у пациенток в исследовании

Пациенткам было выполнено МР-исследование с оценкой МР-характеристик опухолей на традиционных последовательностях (Т2-ВИ и Т1-ВИ с/без подавления сигнала от жировой ткани): размер опухоли, локализация поражения (одностороннее/двустороннее), форма и структура новообразования, наличие или отсутствие вегетаций и их структура, опухолевые диссемины или асцитическая жидкость в полости малого таза. Сравнительные результаты представлены в таблице 25.

*Таблица 25. - Сравнительная МР-характеристика эпителиальных опухолей яичников в нативном исследовании*

	ДОЯ (n = 26)	ПОЯ (n = 24)	ЗОЯ (n = 52)	p-value
<i>Диаметр опухоли</i>	67 (33,5 – 83,5) <sup>3</sup>	45 (24,5 – 69,5) <sup>3</sup>	84 (62,25 – 128,8)	0,0002
<i>Двустороннее поражение</i>	6 (23,1%) <sup>3</sup>	7 (29,2%) <sup>3</sup>	32 (61,5%)	0,0012
<i>Форма опухоли</i>				
- овальное	15 (57,7%)	7 (35,0%)	10 (20,0%) <sup>1</sup>	0,0045
- округлое	5 (19,2%)	4 (20,0%)	5 (10,0%)	0,3803
- неправильная	1 (3,9%)	7 (35,0%) <sup>1</sup>	23 (46,0%) <sup>1</sup>	0,0003
- многокамерное	5 (19,2%)	6 (25,0%)	14 (26,9%)	0,9040
<i>Поверхность ровная</i>	26 (100%) <sup>3</sup>	17 (85,0%) <sup>3</sup>	28 (56,0%)	<0,0001
<i>Поверхность бугристая</i>	0 <sup>3</sup>	3 (15,0%) <sup>3</sup>	22 (44,0%)	<0,0001
<i>Структура опухоли</i>				
- простая киста	11 (42,3%)	2 (8,3%) <sup>1</sup>	2 (3,8%) <sup>1</sup>	0,0002
- кистозная с папиллярными разрастаниями	10 (38,5%) <sup>3</sup>	17 (70,8%) <sup>3</sup>	4 (7,7%)	<0,001
- преимущественно солидная с кистозным компонентом	3 (11,5%) <sup>3</sup>	4 (16,7%) <sup>3</sup>	43 (82,7%)	<0,0001
- солидная	2 (7,7%)	1 (4,2%)	3 (5,8%)	1,000
<i>Структура вегетаций</i>				
- эндофитные	10 (38,5%)	14 (58,3%) <sup>1</sup>	12 (24,0%) <sup>1</sup>	0,0004
- экзофитные	0	6 (25,0%) <sup>1</sup>	6 (11,5%)	0,0071
- с экзофитным и эндофитным компонентом	0	4 (16,7%) <sup>1</sup>	6 (11,5%)	0,0470
<i>Перитонеальные импланты</i>	1 (3,8%)	4 (16,7%)	10 (19,2%)	0,1848
<i>Асцит малый</i>	1 (3,8%)	6 (23,1%)	9 (17,3%)	0,0862

<b>Асцит выраженный</b>	0	1 (3,8%)	3 (5,8%)	0,6701
-------------------------	---	----------	----------	--------

<sup>1</sup> – выявлены статистически значимые различия с группой ДОЯ.

<sup>2</sup> – выявлены статистически значимые различия с группой ПОЯ.

<sup>3</sup> – выявлены статистически значимые различия с группой ЗОЯ.

Из представленной таблицы можно сделать следующие выводы: злокачественные новообразования имели преимущественно кистозно-солидную (с преобладанием солидного компонента) и солидную структуру с бугристой поверхностью, наибольший диаметр и преимущественно поражали оба яичника, признаки перитонеальных имплантов и асцитической жидкости в равной степени визуализировались и при пограничных опухолях.

Доброкачественные опухоли напротив отличались ровной четкой формой, преимущественно кистозной структурой, а также в подавляющем большинстве случаев отсутствием вегетаций по внутренней и наружной поверхности капсулы.

Основными МР-характеристиками пограничных опухолей яичника было наличие одно- или многокамерных кистозно-солидных образований (с наиболее выраженным кистозным компонентом). В 70,8% наблюдений — определялись папиллярные разрастания (вегетации) как на наружной, так и на внутренней поверхности капсулы.

### **3.4.2. Результаты оценки сигнальных характеристик ЭОЯ на T1-ВИ, T2-ВИ и ДВИ (DWI)**

Как видно из таблицы 26, наиболее значимыми критериями в диагностике злокачественных опухолей яичников при нативном МР-исследовании являлось наличие высокой и промежуточной интенсивности сигнала (ИС) от солидного компонента на T2-ВИ и высокая ИС на ДВИ с высоким b-фактором (1000 с/мм<sup>2</sup>) ( $p < 0,0001$ ). В случаях с ПОЯ сигнальные характеристики были весьма гетерогенными и не позволяли выделить каких-либо четких критериев для ДД данной группы новообразований. Статистически значимого различия не было выявлено между ИС от кистозного компонента доброкачественных, пограничных и злокачественных ОЯ.

**Таблица 26.** - Сравнительная оценка сигнальных характеристик кистозного и солидного компонентов эпителиальных опухолей яичников

	<b>ДОЯ</b> (n = 26)	<b>ПОЯ</b> (n = 23)	<b>ЗОЯ</b> (n = 48)	<b>p-value</b>
<i>ИС от солидного компонента на T2 (промежуточная)</i>	<b>6 (23,1%)</b>	<b>22 (95,7%)<sup>1</sup></b>	<b>45 (93,8%)<sup>1</sup></b>	<b>&lt;0,0001</b>
<i>ИС от солидного компонента на T2 (низкая)</i>	<b>17 (65,4%)<sup>3</sup></b>	<b>14 (60,9%)<sup>3</sup></b>	<b>5 (10,4%)</b>	<b>&lt;0,0001</b>
<i>ИС от солидного компонента на T2 (высокая)</i>	<b>1 (3,8%)<sup>3</sup></b>	<b>1 (4,3%)<sup>3</sup></b>	<b>17 (35,4%)</b>	<b>0,0003</b>
<i>ИС от солидного компонента на T1 (умеренная/низкая) с жироподавлением (FS)</i>	22 (84,6%)	23 (100%)	46 (95,8%)	0,0865
<i>ИС от солидного компонента на T1 (высокая) FS</i>	0	0	0	NA
<i>ИС от кистозного компонента на T2 (промежуточная/низкая)</i>	8 (30,8%)	6 (26,1%)	7 (14,6%)	0,2248
<i>ИС от кистозного компонента на T2 (высокая)</i>	17 (65,4%)	16 (69,6%)	40 (83,3%)	0,1731
<i>ИС от кистозного компонента на T1 (умеренная/низкая) FS</i>	23 (88,5%)	17 (73,9%)	39 (81,3%)	0,4608
<i>ИС от кистозного компонента на T1 (высокая) FS</i>	4 (15,4%)	5 (21,7%)	3 (6,3%)	0,1260
<i>ИС от солидного компонента на DWI (высокая)</i>	<b>1 (3,8%)</b>	<b>22 (95,7%)<sup>1</sup></b>	<b>47 (97,9%)<sup>1</sup></b>	<b>&lt;0,0001</b>

Для оценки применения системы стратификации рисков O-RADS было проведено ретроспективное исследование, в ходе которого было установлено, что O-RADS MRI демонстрирует не только точность балльной системы и высокую эффективность, но и простоту в использовании, что дает возможность рекомендовать шкалу O-RADS MRI в качестве рутинной системы оценки МР-изображений для дифференциации и стратификации рисков малигнизации ОЯ, при неопределенной степени злокачественности по данным УЗИ. В ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» МЗ РФ обследовано 118 пациенток, средний возраст 48,6 (26-81 год), в результате чего выявлено 136 образований, из них 33 (24,3%) злокачественные, 7 из которых (21,2%) - пограничные эпителиальные опухоли, серозные карциномы яичников с низкой степенью злокачественности. Распределение злокачественных опухолей среди исследованных групп показало, что среди

образований с оценкой 2 они встречались в 1,37% (1/73), с оценкой 3 - в 11,5% (3/26), с оценкой 4 - в 62,5% (10/16), с оценкой 5 - в 90,5 % (19/21).

Система O-RADS MRI продемонстрировала высокую информативность: чувствительность 91,3% (95% доверительный интервал (ДИ) = 86,1–94,8%) и специфичность 96,7% (95% ДИ = 92,3 – 98,6%) в прогнозировании злокачественности. При этом наибольшие трудности в оценке новообразований возникали при характеристике опухолей из категории O-RADS-IV: в связи с высокой гетерогенностью новообразований в этой группе (папиллярные серозные опухоли, тератомы, лимфомы, гранулезоклеточные опухоли, пограничные опухоли яичников и даже ЗОЯ) - необходимо использование дополнительных диагностических критериев для анализа потенциала злокачественности и выбора дальнейшей тактики лечения.

В связи с этим нами было запланировано и проведено проспективное когортное исследование среди пациенток с опухолями яичников неясного потенциала злокачественности по данным УЗИ. Все эти пациентки прошли стандартное клиничко-лабораторное обследование, выполнялось МР-исследование с использованием системы стратификации риска O-RADS и хирургическое лечение, а полученные гистологические заключения были сопоставлены с результатами МРТ.

**Таблица 27.** - Распределение типов кривых накопления КП в зависимости от злокачественного потенциала опухоли

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

<sup>1</sup> – выявлены статистически значимые различия с группой ДОЯ.

<sup>2</sup> – выявлены статистически значимые различия с группой ПОЯ.

<sup>3</sup> – выявлены статистически значимые различия с группой ЗОЯ.

Доброкачественные опухоли яичников показали 1-й тип кривой в 70,8% случаев, и 2-й тип – 29,2%, при ЗОЯ 1-й тип кривой имел место лишь в 2 случаях (4%), 2-й тип – в 28% случаев и 3-й тип ТИС – 68%. Анализ типов кривых (табл. 27) 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.

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 (частота ложноотрицательных результатов, 5,6%). Среди 32 женщин с O-RADS-IV - 7 больных (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).

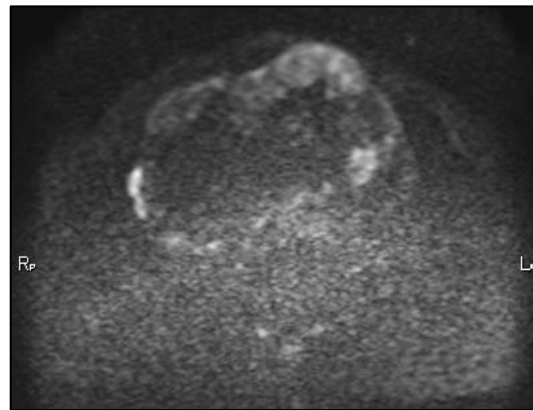
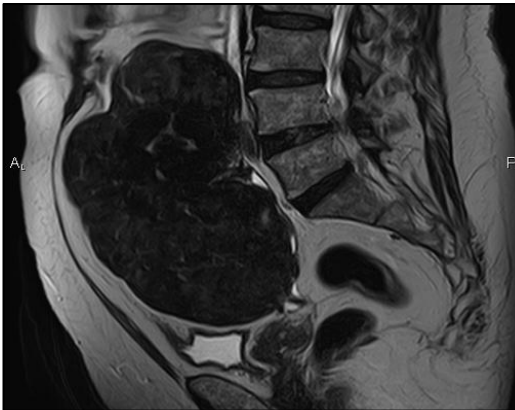
Среди 46 пациенток, у которых выявлено O-RADS-V, ни в одном из случаев не было верифицирована ДОЯ, ПОЯ было обнаружено в 6 случаях (13%), в подавляющем большинстве случаев диагностирована ЗОЯ – 40 пациенток (87%). Наибольший клинический интерес представила категория O-RADS IV и V. В нашем исследовании оценка IV и V 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. На рисунке 24 представлены МР-изображения новообразований яичников, соответствующих 4 категории O-RADS MRI, что в очередной раз доказывает гетерогенность этой подгруппы и наглядно демонстрирует сложности в дифференциальной диагностике.

**Рисунок 24.** - Демонстрационные примеры IV категория O-RADS MRI (O-RADS IV). МРТ органов малого таза. Пациентка 1., 27 лет, опухоль Бреннера: а – сагитальное T2-ВИ, б – аксиальное ДВИ с высоким b-фактором (1000); Пациент 2, 34 года, клеточная текома: в – аксиальное T2-ВИ, г - аксиальное ДВИ с высоким b-фактором (1000); Пациентка 3, 32 года, пограничная опухоль яичников: д – аксиальное T2-ВИ, е – сагитальное T2-ВИ; Пациентка 4, 48 лет, МР-картина вторичного поражения яичников у пациентки с распространенной формой рака желудка: ж – аксиальное T2-ВИ ; з – аксиальное T1-ВИ; и – график накопления КП – красным указан график накопления в зоне интереса солидного компонента (ROI), синим – в миометрии.

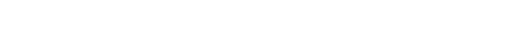
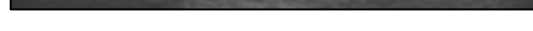
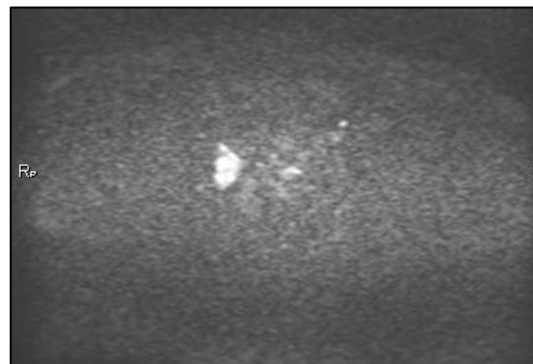
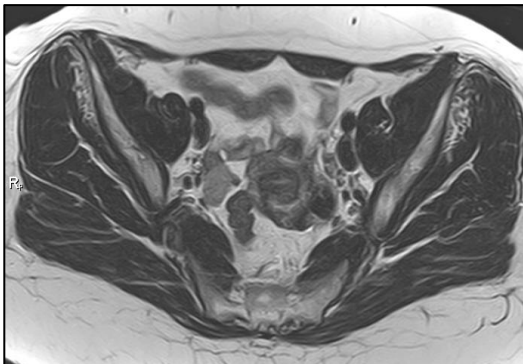
а

б

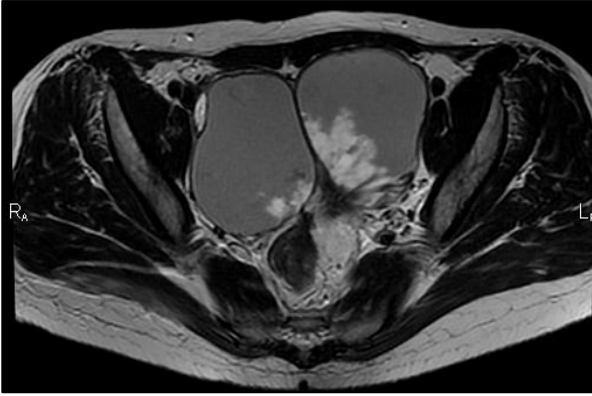


в

г

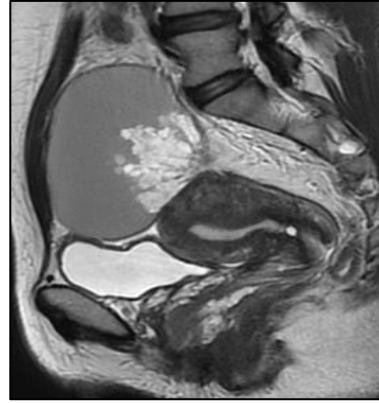


д

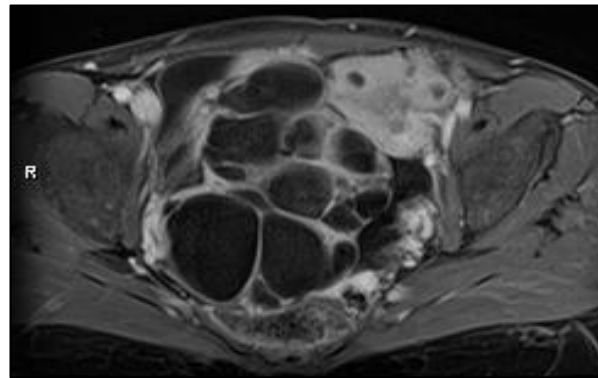
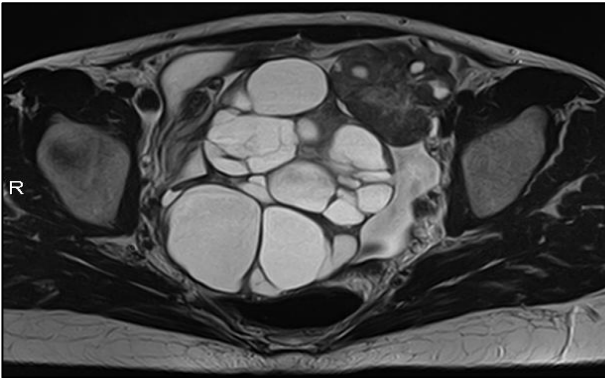


ЖС

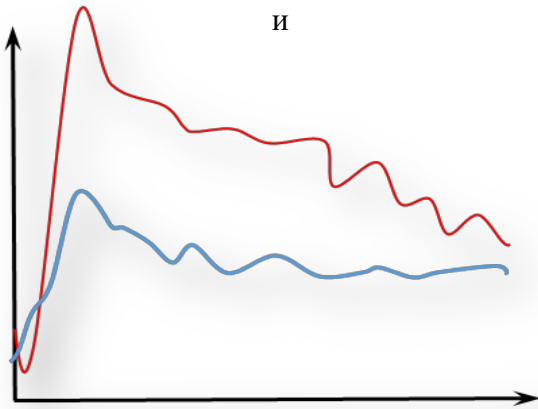
е



З



и



Солидная структура/компонент:  
динамическая кривая II типа

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 предпочтение органосохраняющим операциям с сохранением фертильности у молодых пациенток с ранней стадией заболевания и в случаях пограничных опухолей.

По результатам O-RADS MR в дальнейшем нами была выделена группа «сложных» опухолей (62,75%), в которой на втором этапе была проведена

количественная МР-оценка для более точного определения потенциала злокачественности опухоли (ИКД<sub>солид</sub>, K<sup>trans</sup>, K<sub>ep</sub> и V<sub>e</sub>).

### 3.4.3 Результаты магнитно-резонансной томографии

#### с количественной оценкой измеряемого коэффициента диффузии (ИКД)

Средние значения измеряемого коэффициента диффузии (ИКД<sub>солид</sub>) злокачественных новообразований были достоверно ниже соответствующих значений у пограничных и доброкачественных опухолей яичников (0,826 (0,7-0,9)  $\times 10^{-3}$  мм<sup>2</sup>/с против 1,067 (1,0-1,2) и 1,277 (1,2-1,4)  $\times 10^{-3}$  мм<sup>2</sup>/с, соответственно, что показало статистически значимую разницу ( $p < 0,0001$ ), интервалы значений не пересекались (табл. 28).

**Таблица 28.** - 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<sub>солид</sub> (мм<sup>2</sup>/с)</i>	1,277 (1,2-1,4)	1,067 (1,0-1,2)	0,826 (0,7-0,9) <sup>1,2</sup>	<0,0001
<i>ИКД<sub>мочи</sub>/ИКД<sub>солид</sub></i>	2,2 (2,1-2,5)	2,6 (2,4-3,0)	3,6 (3,3-3,9) <sup>1,2</sup>	<0,0001

Результаты ROC-анализа показывают, что значение ИКД  $< 1,135 \times 10^{-3}$  мм<sup>2</sup>/с может стать оптимальным порогом для дифференциальной диагностики ЗОЯ (с SE=85%, SP=87,5%, диагностической точностью – 85,7% и AUC=0,909).

При этом, если отдельно рассматривать эффективность количественной оценки ИКД в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных эпителиальных опухолей яичников, то чувствительность возрастает на 7% (92%/85%), а специфичность на 4,3% (91,8%/87,5%), при cut off=1,030 и диагностическая точность составила – 91,9%.

Использование усредненного отношения ИКД<sub>мочи</sub> к ИКД<sub>солид</sub> в опухоли не продемонстрировало существенного различия в эффективности (AUC=0,896) таблица 29.



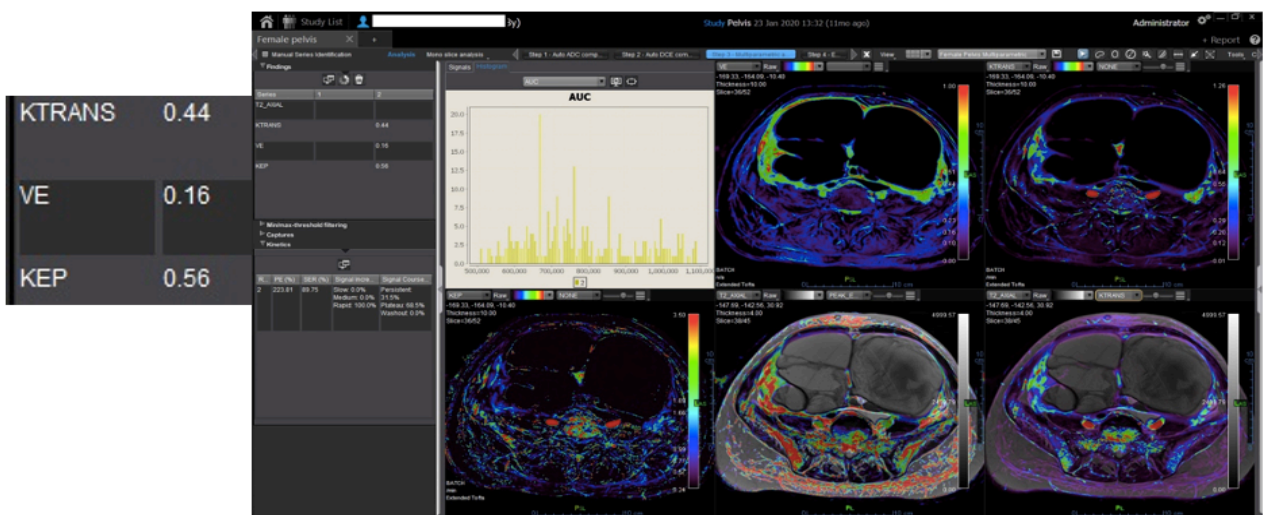
### 3.4.4 Результаты магнитно-резонансной томографии с количественной оценкой перфузионных параметров при ДКУ

Анализ перфузионных характеристик опухоли на основе характера накопления КП в исследовании состоял из 2-х частей: качественной, основанной на построении и изучении кривой зависимости интенсивности сигнала от времени (ТИС-кривой) и описанной в главе 3.3.2, и количественной с расчетом количественных показателей перфузии:  $K^{trans}$ ,  $K_{ep}$  и  $V_e$ .

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 (0,02 (0,016-0,022), 0,016 (0,0160-0,051) и 0,1 (0,060-0,130), соответственно) (таблица 30).

Также нами получены статистически достоверные различия в значениях показателей перфузии между ПОЯ и ДОЯ и ПОЯ и ЗОЯ, что, на основании полученных результатов, позволяет в рамках предоперационной диагностики влиять в дальнейшем на тактику лечения и маршрутизацию пациенток этой группы.

**Рисунок 25.** - Постпроцессинговая обработка МР-изображений



**Таблица 29.** - 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 (0,016-0,022)	0,29 (0,023-0,036) <sup>1</sup>	0,39 (0,036-0,050) <sup>1,2</sup>	<0,001
$K_{ep} (min^{-1})$	0,016 (0,0160-0,051)	0,2 (0,051-0,240) <sup>1</sup>	0,25 (0,230-0,270) <sup>1,2</sup>	<0,001
$V_e$	0,1 (0,060-0,130)	0,195 (0,128-0,220) <sup>1</sup>	0,22 (0,210-0,240) <sup>1,2</sup>	<0,001

<sup>1</sup> – выявлены статистически значимые различия с группой ДОЯ.

<sup>2</sup> – выявлены статистически значимые различия с группой ПОЯ.

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) (таблица 30).

### 3.5 Результаты мультипараметрической магнитно-резонансной томографии в дифференциации ЭОЯ.

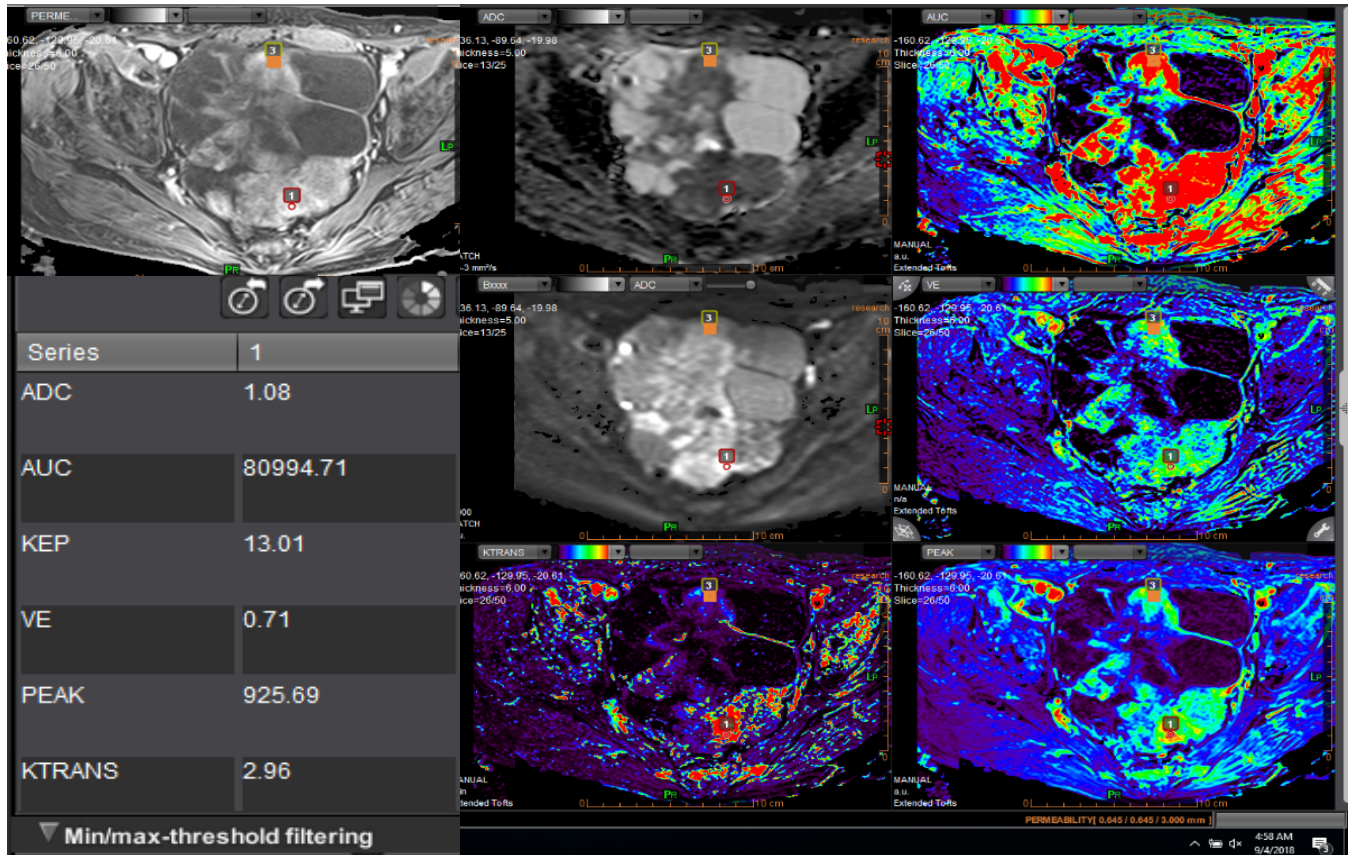
В результате постпроцессинговой обработки МР-изображений, получены автоматические параметрические цветовые карты (рис. 25, 26)

**Таблица 30.** - 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 <sup>2</sup> /s)	85,1%	87,5%	95,5%	65,6%	85,7%	1,135	0,909
ADCu/ADCs	81,1%	91,7%	96,8%	61,1%	83,7%	2,597	0,896

$K^{trans}+ADCs$	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							

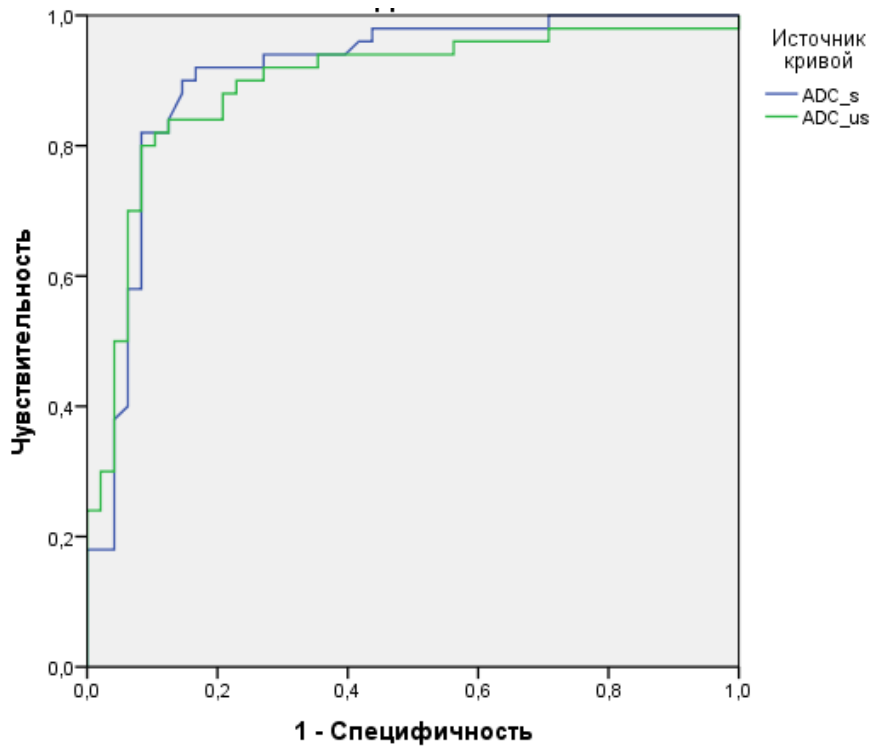
*Рисунок 26. - Постпроцессинговая обработка МР-изображений и таблица основных значений показателей перфузии и диффузии в ДОЯ, ПОЯ и ЗОЯ*



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

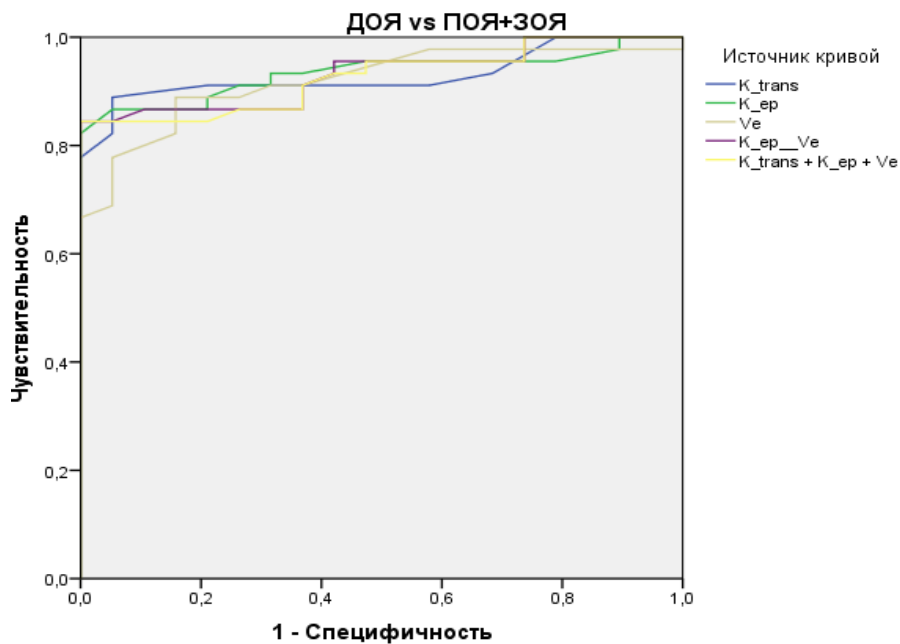
На рисунках 27-29 представлены графики ROC- кривых анализируемых диффузионных и перфузионных параметров, на которых наглядно продемонстрировано, какие из них обладают наивысшей диагностической точностью.

**Рисунок 27.** – График ROC-кривые диагностических характеристик диффузионных показателей  $ADC_{solid\ part}$  и уравновешенному соотношению  $AD_{urine}$  к  $ADC_{solid\ part}$



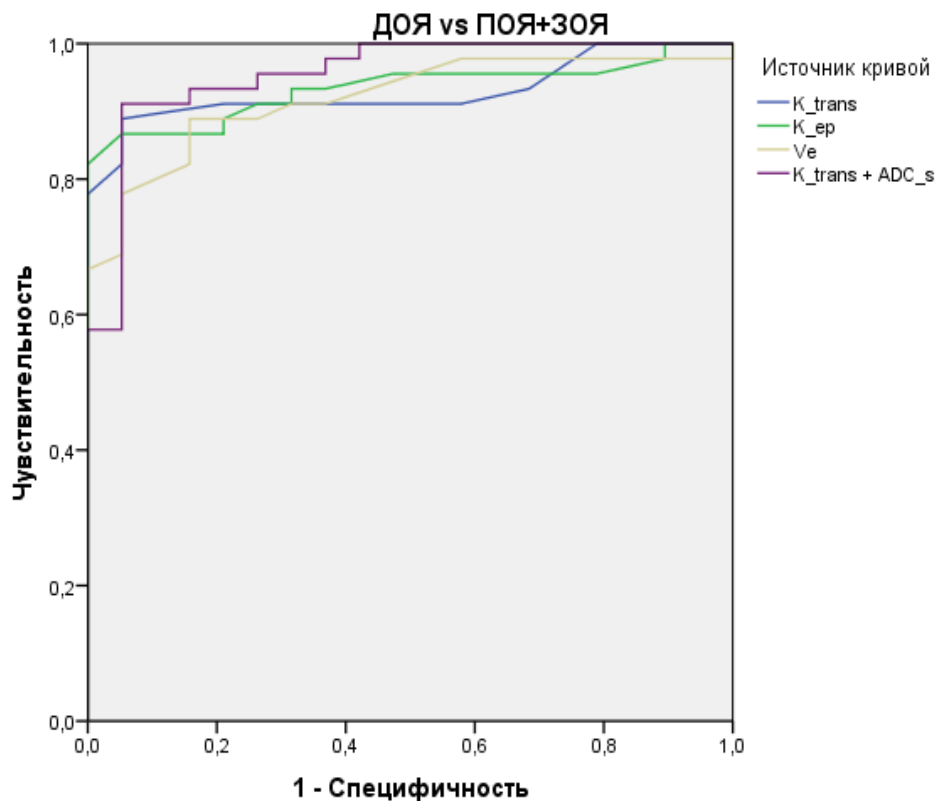
Параметры	AUC
ADC_s	,909
ADC_us	,894

**Рисунок 28.** – График ROC-кривые диагностических характеристик показателей перфузии  $K^{trans}$ ,  $K_{ep}$  и  $V_e$  и их различных сочетаний в доброкачественных и злокачественных опухолях



Параметры	AUC
$K_{trans}$	,929
$K_{ep}$	,934
$V_e$	,919
$K_{ep\_V}$ $e$	,931
$K_{trans\_}$ $\_K_{ep\_}$ $V_e$	,926

**Рисунок 29.** – График ROC-кривые диагностических характеристик показателей диффузии  $ADC_{solid\ part}$  и перфузии  $K^{trans}$ ,  $K_{ep}$  и  $V_e$  и их различных сочетаний в доброкачественных и злокачественных опухолях



Как видно из последнего графика, наиболее информативным в дифференциальной диагностике ЭОЯ явилось одновременное сочетание количественных показателей МР-перфузии ( $K^{trans}$ ) и диффузии (ИКД) –  $AUC=0,956$ . При использовании такой комбинации параметров чувствительность мп-МРТ составила 91,1% при специфичности 94,7%,  $PPV=97,6\%$ ,  $NPV=81,8\%$  и диагностической точности 92,2%.

### 3.6. Патоморфологическое и иммуногистохимическое исследование

#### 3.6.1. Срочное интраоперационное морфологическое исследование

В рамках исследования нами была поставлена цель изучить информативность **срочного гистологического исследования** в дифференциальной диагностике ОЯ.

Срочная интраоперационная морфологическая диагностика (СИМД) криостатных срезов показала, что 20 (26%) опухолей были доброкачественными, 39 (50,6%) были злокачественными и 18 (23,4%) имели пограничный характер. Окончательный гистопатологический диагноз показал, что эпителиальных опухолей было 75 (97,4%), 1 (1,3%) – доброкачественная опухоль Бреннера, 1 (1,3%) – лютеинизированная текома яичника.

Среди 75 эпителиальных опухолей, 14 (20,8%) доброкачественных (10 серозных и 4 муцинозных), 21 (27,3%) пограничных опухолей (15 серозных, 3 серомуцинозных и 3 муцинозных) и 40 (51,9%) злокачественных (29 серозных карцином высокой степени злокачественности, 5 случаев серозных карцином низкой степени злокачественности, 1 муцинозная карцинома, 3 эндометриоидных и 2 светлоклеточных). Таким образом из 75 случаев ЭОЯ в 7 случаях (9,3%) отмечено несовпадение между результатами СИМД и окончательными гистологическими заключениями, тогда как частота совпадений между диагнозами составила 90,7% (таблица 31).

**Таблица 31.** - Сравнение результатов СИМД с окончательным гистологическим исследованием (n=77)

СИМД	Окончательный гистологический диагноз		
	ДОЯ	ПОЯ	ЗОЯ
Доброкачественная n=20 (26%)	16	4	0
Пограничная n=18 (23,4%)	0	16	2
Злокачественная n=39 (50,6%)	0	1	38
Всего: 77	16 (20,8%)	21 (27,3%)	40 (51,9%)

Было 2 отчета, где по результатам СИМД диагностирована серозная пограничная цистаденома, а в заключительном гистологическом диагнозе верифицирована серозная пипиллярная цистаденокарцинома с низким потенциалом злокачественности (LGSC). Среди данных 7 случаев 4

пограничные опухоли яичников были ошибочно диагностированы как доброкачественные (одна муцинозная и три серозных) по данным СИМД. А также 1 серозная пограничная цистаденома, которая была неверно диагностирована как серозная цистаденокарцинома с высоким злокачественным потенциалом (HGSC). По нашим данным, ошибка при исследовании опухолей яичников имела характер гиподиагностики в 7,8%, что связано в основном с наличием лишь микроочагов опухоли. Эффективность СИМД в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных опухолей яичников повышается при наличии выраженного солидного компонента в опухоли.

Таким образом, точность данного метода (СИМД) для определения доброкачественных опухолей составила 94,7%, для пограничных – 90,7% и 96% в определении злокачественных новообразований. По итогам исследования СИМД продемонстрировало 100% чувствительность для доброкачественных опухолей, 93,44% специфичность, 77,8% положительную прогностическую ценность (PPV) и 100% отрицательную прогностическую ценность (NPV). Для определения злокачественных опухолей чувствительность составила 95%, при специфичности 97,1%, PPV 97,44% и NPV 94,4%. Однако данная методика имела более низкую чувствительность (76,2%) и PPV (88,9%) в верификации пограничных опухолей. Специфичность составила 96,3%, а NPV 91,2% в этой группе новообразований яичников (таблица 32).

Оба случая диагностики неэпителиальных опухолей были верно определены по результатам срочного исследования. В последствии результат исследования криостатных срезов сопоставлялся с окончательным гистологическим диагнозом (рис. 30).

В нашем исследовании предпринята попытка определения гистотипа опухоли на этапе СИМД.

**Таблица 32. - Чувствительность, специфичность, PPV, NPV результатов СИМД (n=75)**

Показатели	Доброкачественная (%)	Пограничная (%)	Злокачественная (%)
<b>Чувствительность</b>	100	76,2	95
<b>Специфичность</b>	93,4	96,3	97,1
<b>PPV</b>	77,8	88,9	97,4
<b>NPV</b>	1	91,2	94,4
<b>Диагностическая ценность метода</b>	94,7	90,7	96

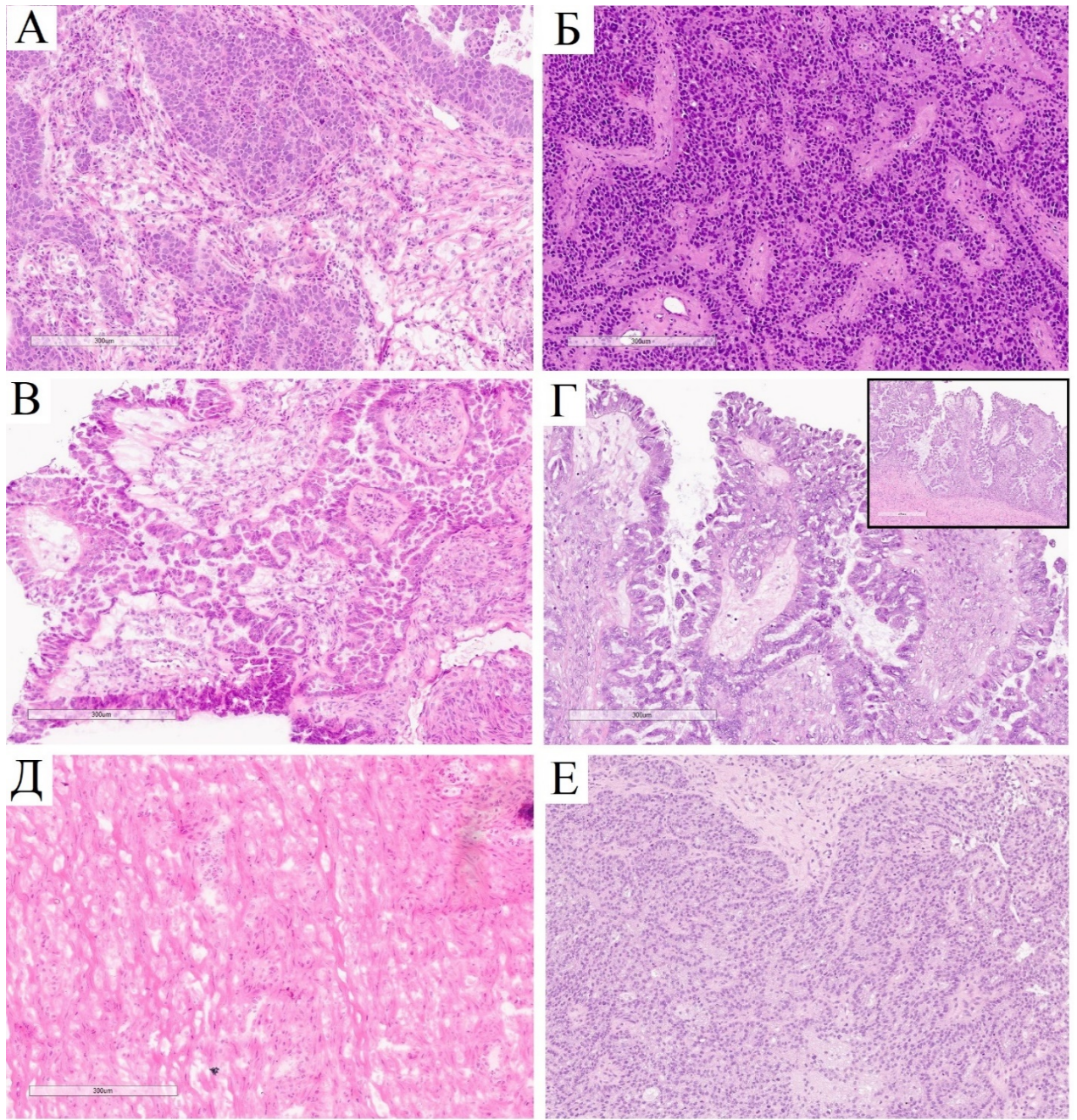
*PPV: положительная прогностическая точность, NPV: отрицательная прогностическая точность;*

Было проанализировано 65 образцов новообразований яичников. Полученные результаты, представленные в таблице 33, продемонстрировали высокую диагностическую значимость в постановке интраоперационного диагноза в случаях высокодифференцированного и низкодифференцированного рака яичников, однако являлись недостаточно перспективными в дифференциальной диагностике эндометриодных и светлоклеточных вариантов опухолей.

Некоторые серозные и эндометриодные карциномы высокой степени злокачественности чрезвычайно трудно, а иногда и невозможно дифференцировать при срочном гистологическом исследовании. Более того, трудность дифференциальной диагностики сохраняется и при исследовании плановых срезов, во многих случаях требуется дополнительное иммуногистохимическое исследование.



**Рисунок 30.** - Опухоли яичника при срочном и плановом гистологическом исследовании. А. Серозная карцинома высокой степени злокачественности (срез, приготовленный в рамках срочной диагностики),  $\times 100$ . Б. Серозная карцинома высокой степени злокачественности (плановое исследование),  $\times 100$ . В. Серозная микропапиллярная пограничная опухоль (срез, приготовленный в рамках срочной диагностики), Г. Серозная микропапиллярная пограничная опухоль яичника (плановое исследование),  $\times 100$ , на врезке –  $\times 50$ . Д. Эндометриоидная карцинома (срез, приготовленный в рамках срочной диагностики),  $\times 100$ . Е. Эндометриоидная карцинома (плановое исследование),  $\times 100$



**Таблица 33.** - Сравнение результатов СИМД с окончательным гистологическим заключением (n=65)

		Окончательное гистологическое заключение								
		SBT	MBT	SBOT	MBOT	HGSC	LGSC	EOC	CCC	MC
СИМД	SBT (11)	9		2						
	MBT (5)		4		1					
	SBOT (9)			8			1			
	MBOT (3)				3					
	HGSC (24)			1		21		2		
	LGSC (4)						4			
	EOC (3)					1		2		
	CCC (3)					1		1	1	
	MC (3)									3
Всего: 65		9	4	11	4	23	5	5	1	3

### 3.6.2. Иммуногистохимическое исследование

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

**Таблица 34.** - Сравнение экспрессии ИГХ-маркеров в доброкачественных, пограничных и злокачественных опухолях яичников

РАХ8	ДОЯ (n = 26)	ПОЯ (n = 16)	ЗОЯ (n = 42)	p-value
Отрицательная	12 (46,2%)	2 (12,5%)	3 (7,1%) <sup>1</sup>	0,0004
Положительная	14 (53,8%)	14 (87,5%)	39 (92,9%) <sup>1</sup>	

WT1	ДОЯ (n = 26)	ПОЯ (n = 16)	ЗОЯ (n = 45)	p-value
Отрицательная	11 (42,3%)	4 (25,0%)	7 (15,6%) <sup>1</sup>	0,0427
Умеренная	12 (46,2%)	10 (62,5%)	29 (64,4%)	0,3072
Выраженная	3 (11,5%)	2 (12,5%)	9 (20,0%)	0,6785

p53	ДОЯ (n = 25)	ПОЯ (n = 16)	ЗОЯ (n = 44)	p-value
Аномальная гиперэкспрессия	0	2 (12,5%) <sup>1</sup>	24 (54,5%) <sup>1,2</sup>	<0,0001
Mutant type	0	0	7 (16,0%) <sup>1</sup>	0,0331
Wild type	25 (100%)	14 (87,5%)	13 (29,5%) <sup>1,2</sup>	<0,0001

ER	ДОЯ (n = 26)	ПОЯ (n = 16)	ЗОЯ (n = 46)	p-value
Отрицательная	15 (57,8%)	5 (31,3%)	6 (13,0%) <sup>1</sup>	0,0003
Слабоположительная	9 (34,6%)	4 (25,0%)	8 (17,4%)	0,2444
Положительная	1 (3,8%)	6 (37,5%) <sup>1</sup>	16 (34,8%) <sup>1</sup>	0,0043

Выраженная (сильно положительная)	1 (3,8%)	1 (6,2%)	16 (34,8%) <sup>1,2</sup>	0,0022
-----------------------------------	----------	----------	---------------------------	--------

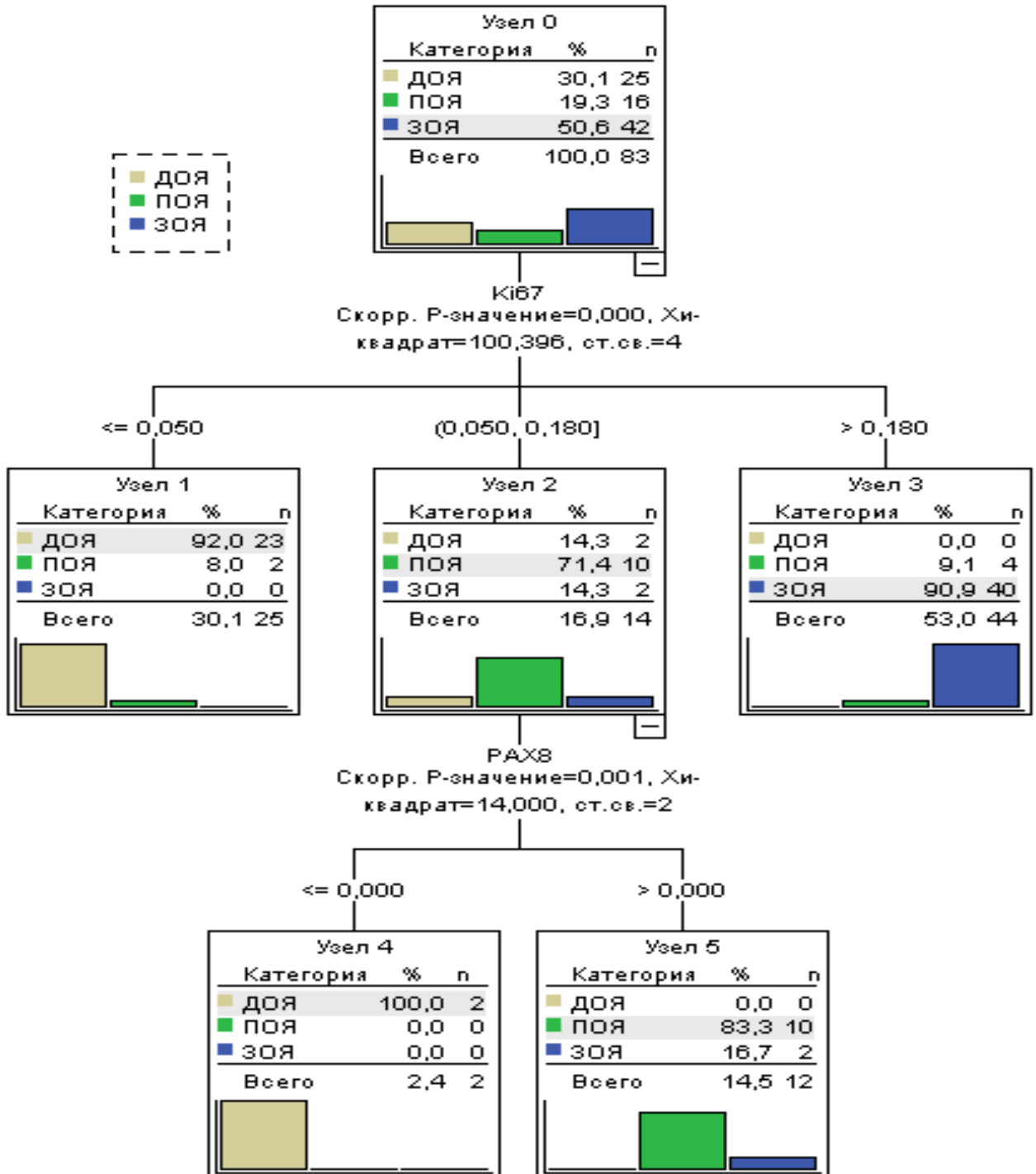
PR	ДОЯ (n = 26)	ПОЯ (n = 16)	ЗОЯ (n = 46)	p-value
Отрицательная	22 (84,6%)	5 (31,3%) <sup>1</sup>	28 (60,9%)	0,0020
Слабоположительная	2 (7,7%)	7 (43,8%) <sup>1,3</sup>	6 (13,0%)	0,0122
Положительная	2 (7,7%)	3 (18,7%)	9 (19,6%)	0,4228
Выраженная (сильно положительная)	0	1 (6,2%)	3 (6,5%)	0,5019

p16	ДОЯ (n = 26)	ПОЯ (n = 16)	ЗОЯ (n = 45)	p-value
Отрицательная	13 (50,0%)	8 (50,0%)	4 (8,9%) <sup>1,2</sup>	0,0001
Очаговая	13 (50,0%)	5 (31,2%)	17 (37,8%)	0,4726
block-type (3 балла, >75%)	0	3 (18,8%) <sup>1</sup>	24 (53,3%) <sup>1,2</sup>	<0,0001

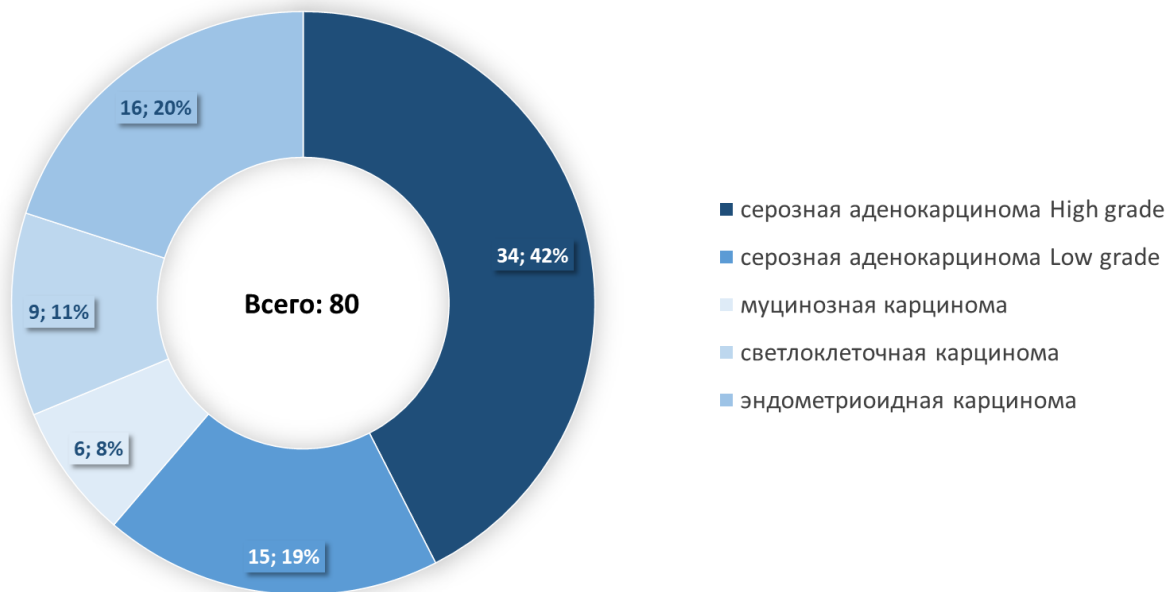
Ki-67	ДОЯ (n = 26)	ПОЯ (n = 16)	ЗОЯ (n = 44)	p-value
Низкая пролиферативная активность	26 (100,0%)	14 (87,5%)	6 (13,6%) <sup>1,2</sup>	<0,0001
Умеренная пролиферативная активность	0	0	8 (18,2%) <sup>1</sup>	0,0138
Высокая пролиферативная активность	0	2 (12,5%)	30 (68,2%) <sup>1,2</sup>	<0,0001

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. Результаты отражены на рисунке 31.

**Рисунок 31.** – Схематическое изображение алгоритм иммуногистохимической дифференциальной диагностики, основанный на обнаружении экспрессии 2 ИГХ-маркеров методом CHAID-анализа.



**Рисунок 32.** - Диаграмма распределения ЗОЯ по гистотипам согласно результатам ИГХ-исследования



**Таблица 35** - Сравнение экспрессии ИГХ-маркеров в злокачественных опухолях яичников в зависимости от гистотипа

PAX8	HGSC (n = 30)	LGSC (n = 12)	MC (n = 6) <sup>1</sup>	CCC (n = 8) <sup>1</sup>	EOC (n = 15) <sup>1</sup>	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%)	

<sup>1</sup> – выявлены статистически значимые различия с группой 1.

WT1	HGSC (n = 30)	LGSC (n = 12)	MC (n = 6) <sup>1</sup>	CCC (n = 9) <sup>1,2</sup>	EOC (n = 16) <sup>1,2</sup>	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	

<sup>1</sup> – выявлены статистически значимые различия с группой 1.

<sup>2</sup> – выявлены статистически значимые различия с группой 2.

p53	HGSC (n = 30)	LGSC (n = 12) <sup>1</sup>	MC (n = 6) <sup>1</sup>	CCC (n = 9) <sup>1</sup>	EOC (n = 15) <sup>1</sup>	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	

<sup>1</sup> – выявлены статистически значимые различия с группой 1.

ER	Группа 1 (n = 31)	LGSC (n = 12)	MC (n = 6) <sup>5</sup>	CCC (n = 9) <sup>5</sup>	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%)	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>6 (37,5%)</b>	
Выраженная (сильно положительная)	10 (32,3%)	6 (50,0%)	<b>1 (16,7%)</b>	<b>2 (22,2%)</b>	<b>8 (50,0%)</b>	

<sup>5</sup> – выявлены статистически значимые различия с группой 5.

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

<sup>5</sup> – выявлены статистически значимые различия с группой 5.

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

<sup>1</sup> – выявлены статистически значимые различия с группой 1.

Ki-67	HGSC (n = 30) <sup>2</sup>	LGSC (n = 12)	MC (n = 6)	CCC (n = 8) <sup>2</sup>	EOC (n = 16)	p-value
Низкая пролиферативная активность	<b>1 (3,3%)</b>	<b>9 (75,0%)</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>2 (12,5%)</b>	<b>&lt;0,0001</b>
Умеренная пролиферативная активность	<b>5 (16,7%)</b>	<b>0</b>	<b>4 (66,7%)</b>	<b>0</b>	<b>5 (31,25%)</b>	
Высокая пролиферативная активность	<b>24 (80,0%)</b>	<b>3 (25,0%)</b>	<b>2 (33,3%)</b>	<b>8 (100%)</b>	<b>9 (56,25%)</b>	

<sup>2</sup> – 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)

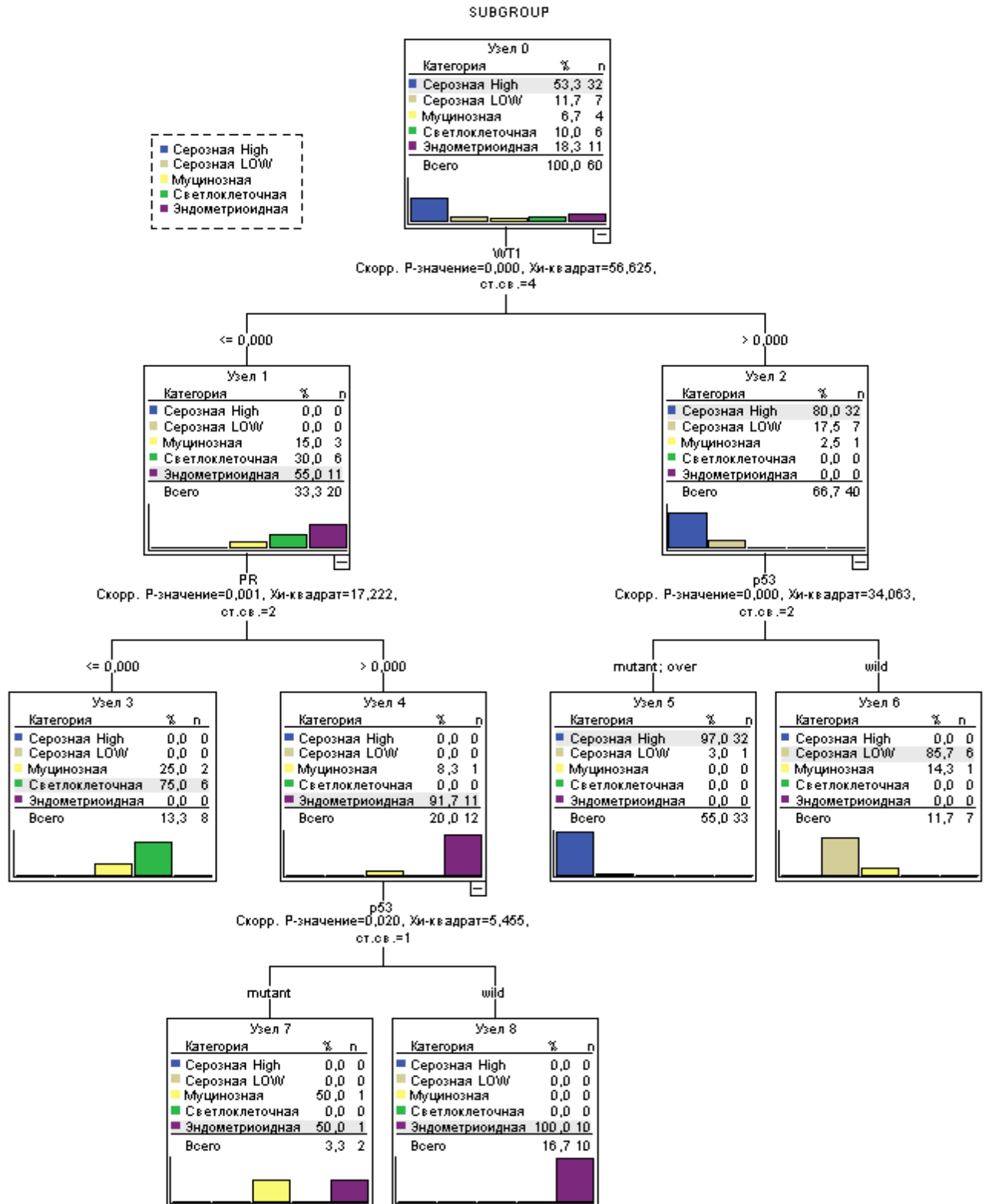
показывает тот же ИГХ-профиль (узел 6 на рис. 33). При отсутствии экспрессии WT1 для первого разделения используется уровень экспрессии прогестероновых рецепторов (PR). При этом высокий уровень экспрессии PR позволяет дифференцировать эндометриоидную карциному яичников (ЕС) в 91,7% случаев и лишь 1 случай 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.

**Таблица 36. - Метод построения: CHAID**

Наблюдаемое	Классификация					Процент корректны х
	Предсказанное					
	HGSC	LGSC	MC	CCC	ЕС	
<b>HGSC</b>	32	0	0	0	0	100,0%
<b>LGSC</b>	1	6	0	0	0	85,7%
<b>MC</b>	0	1	0	2	1	0,0%
<b>CCC</b>	0	0	0	6	0	100,0%
<b>ЕС</b>	0	0	0	0	11	100,0%
<b>Общий процент</b>	55,0%	11,7%	0,0%	13,3%	20,0%	91,7%

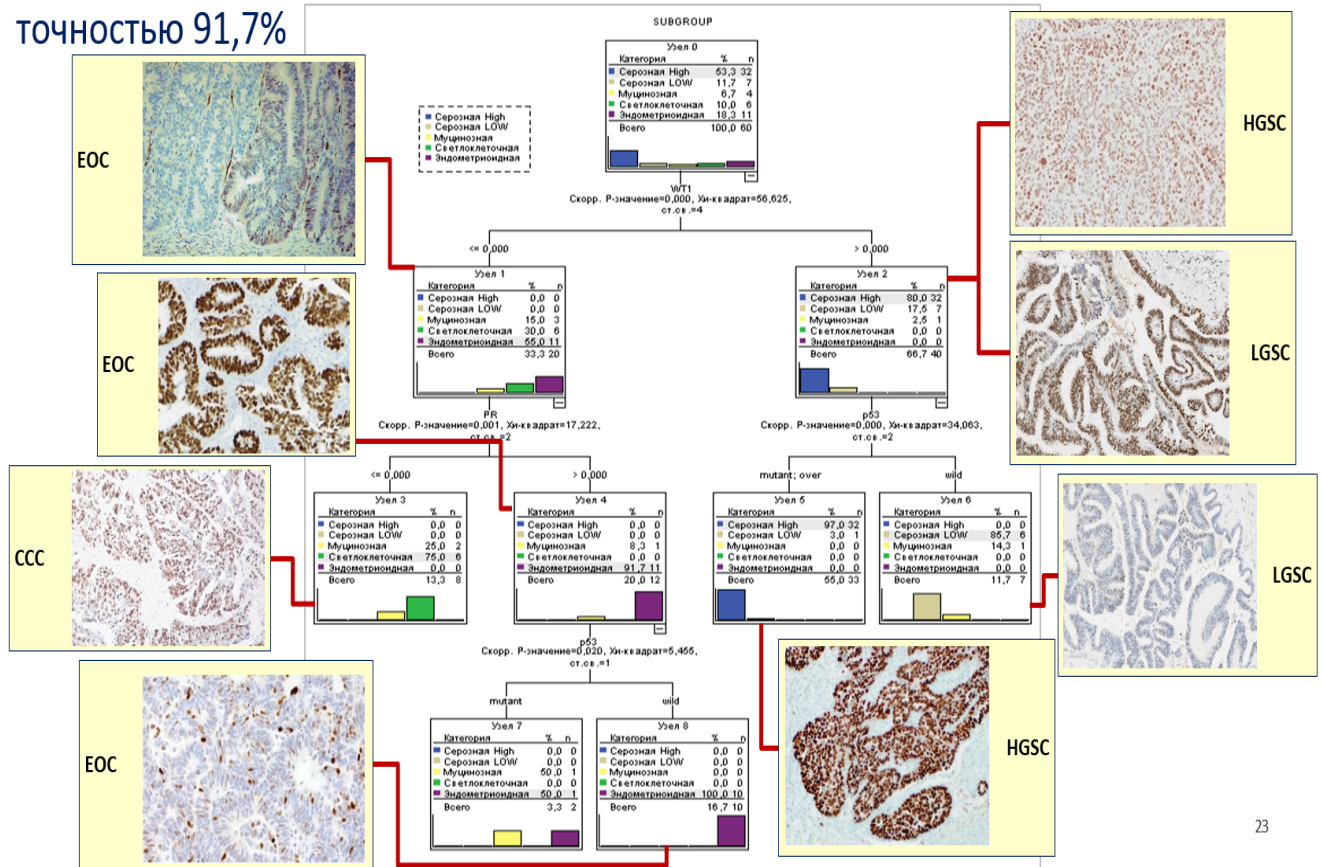
CHAID - Chi Automatic Interaction Detection

**Рисунок 33.** – Схематическое изображение алгоритма иммуногистохимической дифференциальной диагностики гистотипа 3ОЯ, основанный на обнаружении экспрессии 4 ИГХ-маркеров методом CHAID-анализа





**Рисунок 34.** - Алгоритм иммуногистохимической дифференциальной диагностики гистотипа ЗОЯ, основанный на обнаружении экспрессии 4 ИГХ-маркеров методом CHAID-анализа с примерами



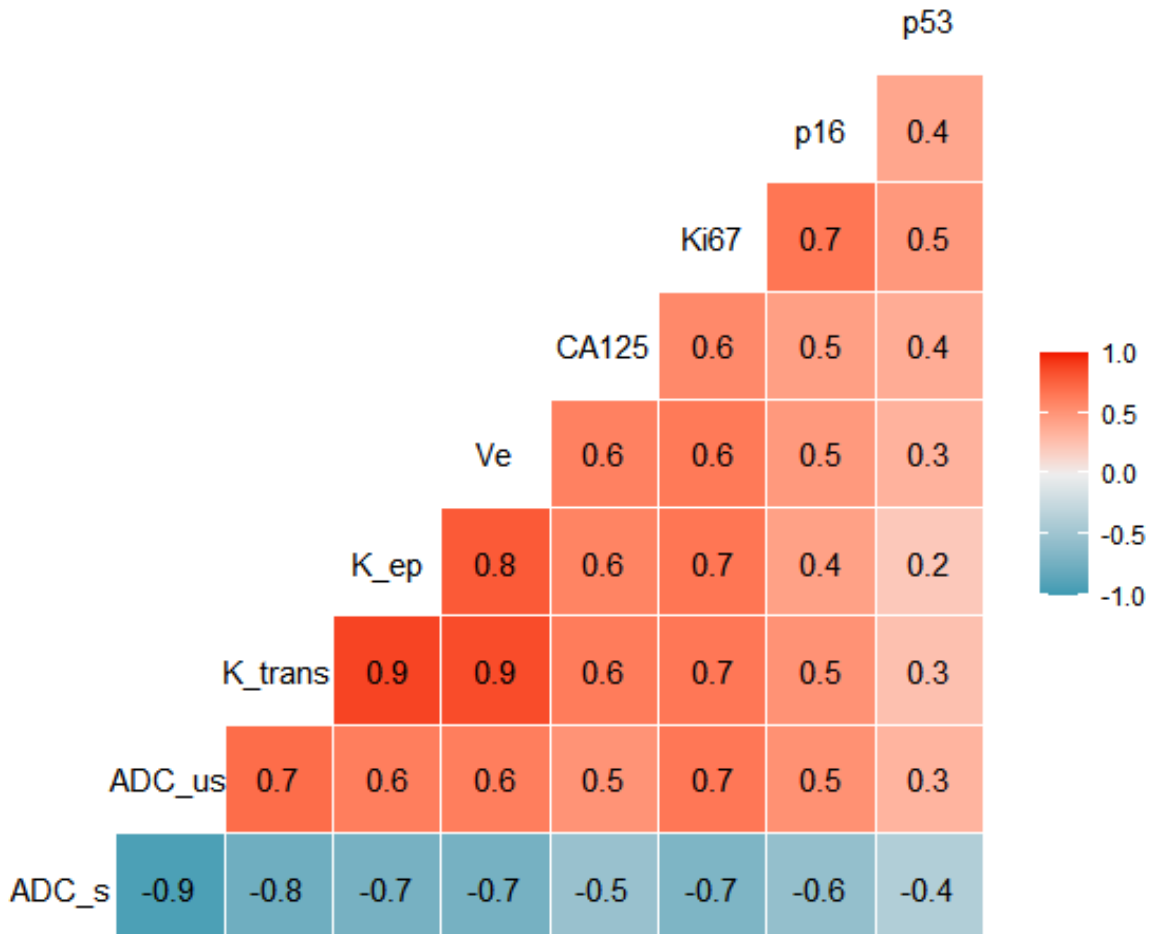
23

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. 35).

Полученные корреляционные взаимосвязи Ki-67, p16, p23 и CA-125 со всеми исследуемыми параметрами оказались статистически значимыми ( $p < 0,01$ ). Умеренно сильная отрицательная корреляция ( $r_1$ ) Ki-67, p16 и CA-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 ( $r = -0,4$ ;  $p < 0,0001$ ) (табл. 37, 38).

**Рисунок 35.** - Корреляционный анализ взаимосвязи визуализационных биомаркеров с ИГХ-маркерами опухолевой агрессии и пролиферации и уровнем сывороточного СА 125



**Таблица 37.** - Таблица числовых значений коэффициента корреляции Спирмена

<i>r</i>	<i>ADC_s</i>	<i>ADC_us</i>	<i>K_trans</i>	<i>K_ep</i>	<i>Ve</i>	<i>CA125</i>	<i>Ki67</i>	<i>p16</i>	<i>p53</i>
<i>ADC_s</i>		-0,93168	-0,76018	-0,72153	-0,72671	-0,52542	-0,67848	-0,55413	-0,37919
<i>ADC_us</i>	-0,93168		0,714096	0,626727	0,627729	0,516768	0,661722	0,52867	0,331656
<i>K_trans</i>	-0,76018	0,714096		0,88693	0,856492	0,636029	0,661063	0,519645	0,264759

<b><i>K<sub>ep</sub></i></b>	-0,72153	0,626727	0,88693		0,800562	0,59823	0,667509	0,441947	0,217451
<b><i>V<sub>e</sub></i></b>	-0,72671	0,627729	0,856492	0,800562		0,61109	0,648521	0,481422	0,343395
<b><i>CA125</i></b>	-0,52542	0,516768	0,636029	0,59823	0,61109		0,568551	0,450209	0,377615
<b><i>Ki67</i></b>	-0,67848	0,661722	0,661063	0,667509	0,648521	0,568551		0,666433	0,488291
<b><i>p16</i></b>	-0,55413	0,52867	0,519645	0,441947	0,481422	0,450209	0,666433		0,413108
<b><i>p53</i></b>	-0,37919	0,331656	0,264759	0,217451	0,343395	0,377615	0,488291	0,413108	

**Таблица 38.** - Таблица значений *p-value* (достоверности различий)

<i>p-value</i>	<i>ADCs</i>	<i>ADCu/s</i>	<i>K<sup>trans</sup></i>	<i>K<sub>ep</sub></i>	<i>V<sub>e</sub></i>	<i>CA125</i>	<i>Ki67</i>	<i>p16</i>	<i>p53</i>
<b><i>ADCs</i></b>		<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,0004
<b><i>ADCu/s</i></b>	0		<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,0022
<b><i>K<sup>trans</sup></i></b>	<0,0001	<0,0001		<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,0554
<b><i>K<sub>ep</sub></i></b>	<0,0001	<0,0001	<0,0001		<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,0009	0,1178
<b><i>V<sub>e</sub></i></b>	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001		<0,0001	<0,0001	0,0003	0,0118
<b><i>CA125</i></b>	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001		<0,0001	<0,0001	0,0006
<b><i>Ki67</i></b>	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001		<0,0001	<0,0001
<b><i>p16</i></b>	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,000923	0,0003	<0,0001	<0,0001		<0,0001
<b><i>p53</i></b>	0,0004	0,0022	0,0554	0,1178	0,0118	0,0006	<0,0001	8,52E-05	

Из чего может быть сформирована гипотеза о более агрессивном течении заболевания и худших непосредственных и отдаленных результатах лечения этих групп пациентов.

### 3.7. Оригинальная модель предоперационной дифференциальной диагностики ЭОЯ

На основе установленных клиничко-лабораторных и визуализационных параметров с достоверно значимыми различиями были построены диагностические модели на основе применения метода бинарной логистической регрессии, в которых применили комбинацию независимых переменных (табл. 39). Математическое моделирование осуществлялось путем пошагового включения переменных из исследования.

По результатам была построена устойчивая регрессионная модель с уровнем доказательности  $p < 0,001$ .

**Таблица 39.** - Переменные, использованные для построения диагностических моделей

$x_1$	возраст
$x_2$	СА 125
$x_3$	HE 4
$x_4$	тип TIC- кривой
$x_5$	O-RADS
$x_6$	ADC <sub>solid</sub>
$x_7$	K <sub>trans</sub>
$x_8$	K <sub>ep</sub>
$x_9$	СИМД

Весьма важными показателями являются стандартизированные регрессионные коэффициенты: чем больше модуль, тем сильнее их влияние на независимую переменную. Результат расчета регрессионных коэффициентов предикторов модели представлен в таблице 40.

По результатам вычислений было составлено уравнение логистической регрессии, в котором вероятность предсказываемого события (p) рассчитывается по формулам:

$z = b_0 + b_1x_1 + b_2x_2 + \dots + b_nx_n$ ; где  $z$  – зависимая переменная,  $b_0$  - константа,  $b_1, b_2, b_n$  - коэффициенты регрессии 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.

**Таблица 40.** - Стандартизованные регрессионные коэффициенты значимых предикторов 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 CA-125, $b_2$	-0,00008594	0,0001402
Коэффициент HE-4, $b_3$	-0,000009641	0,00007914
Коэффициент TIC, $b_4$	0,01768	-0,01315
Коэффициент O-RADS, $b_5$	0,1413	0,07910
Коэффициент ADC, $b_6$	-0,3712	-0,4721e
Коэффициент $K^{trans}$ , $b_7$	4,392	0,02157
Коэффициент $K_{ep}$ , $b_8$	1,596	1,488

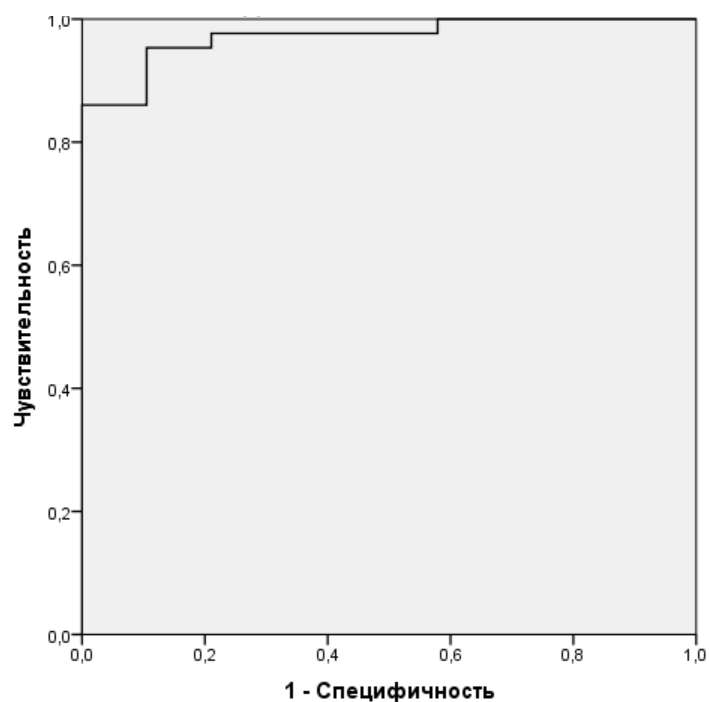
Для валидации и оценки прогностической возможности построенной модели был проведен ROC-анализ, согласно которому площадь под кривой составила 0,972 (ДИ: 0,937-1,0,  $p < 0,001$ ). Чувствительность метода составила 95,3%, специфичность – 89,5%, а диагностическая точность 93,5%, что говорит об очень высоком качестве модели. Результаты представлены в таблице 41 и на рисунках 36 и 37.

При добавлении к используемым выше параметрам в моделях результатов СИМД, удалось добиться результата диагностической точности 98,8%.

**Таблица 41.** - Операционные характеристики моделей «ДОЯvsПОЯ+ЗОЯ и ДОЯ+ПОЯvsЗОЯ»

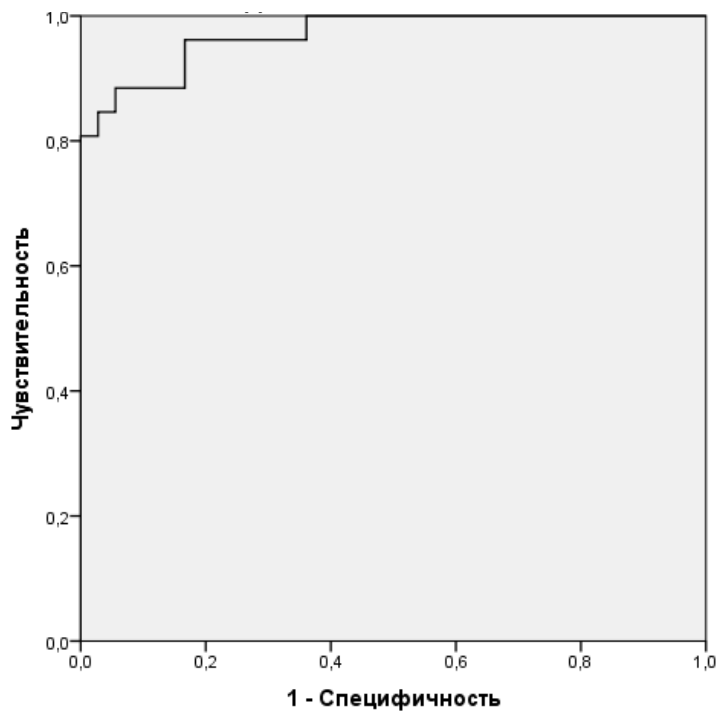
	ДОЯ	ПОЯ	ЗОЯ
Всего (n=62)	19	17	26
	<i>ДОЯvsПОЯ+ЗОЯ</i>		<i>ДОЯ+ПОЯvsЗОЯ</i>
AUC	0,972		0,970
p-value	<0,001		<0,001
Порог отсечки	0,6115		0,662
Чувствительность	95,3%		96,2%
Специфичность	90%		86,1%
PPV	95,3%		83,3%
NPV	89,5%		96,9%
Точность	94%		90,3%

**Рисунок 36.** - ROC-кривая диагностической модели «ДОЯvsПОЯ+ЗОЯ»



Площадь	Стд. ошибка <sup>a</sup>	95% ДИ	
,972	,018	,937	1,00

**Рисунок 37.** - ROC-кривая диагностической модели «ДОЯ+ПОЯvsЗОЯ»



Площадь	Стд. ошибка <sup>a</sup>	95% ДИ	
,970	,018	,934	1,00

На основании проведенных исследований и математического анализа на базисных и инновационных технологиях мультипараметрической МРТ был создан диагностический алгоритм. Принципиально новым является усовершенствованная его основа – система O-RADS MR, дополненная количественным анализом параметров перфузии и ИКД в рамках мп-МРТ, что позволяет проводить дифференциальную диагностику сложных случаев, маршрутизацию пациентов и подбор индивидуальной лечебной тактики (Приложение 1).

Данный алгоритм включает пациенток в перименопаузе с новообразованиями от 1 см в диаметре, разделенных на 2 группы (с и без известных факторов риска злокачественного новообразования яичников: менопаузальный статус, семейный онкоанамнез, BRCA1,2-мутации, синдром Линча, этническая принадлежность. Первоначально новообразованию присваивается одна из трех основных категорий в зависимости от его морфологии: простая киста, другое поражение с определенными визуальными

характеристиками и другое поражение без окончательных визуальных характеристик (неопределенное). Как наиболее частая случайная находка (отмечается в 13–24% всех трансвагинальных тазовых УЗИ [145]), простые кисты являются центральным элементом алгоритма.

В обновлении ACR 2020 года для КТ и МРТ используется термин «простая на вид киста» (ранее «доброкачественная киста»). Это изменение было вызвано недавними исследованиями Baheti et al. в 2018–2019 гг., в ходе которых было установлено, что простые кисты на КТ с контрастированием выглядят как простые кисты на УЗИ [143], и представляют незначительный риск злокачественности [144]. Точно так же уже известно, что МРТ характеризует кистозные поражения яичников, по крайней мере, так же точно, как УЗИ [145], и широко используется для решения проблем при визуализации женского таза из-за превосходного разрешения мягких тканей. В совокупности эта терминология является общепринятой для УЗИ, КТ и МРТ, поэтому мы использовали ее в своем диагностическом алгоритме.

На МРТ простая киста имеет гиперинтенсивный сигнал на T2-взвешенном изображении (T2WI), равный содержанию мочевого пузыря или спинномозговой жидкости, и гипоинтенсивный сигнал на T1ВИ, а также гладкую стенку и отсутствие солидного компонента внутри кисты.

Тактика ведения таких новообразований зависит от менопаузального статуса пациентки и размера кисты. У пациенток в пременопаузе (или моложе 50 лет, если менопаузальный статус неизвестен) простые кисты диаметром до 5 см, выявленные с помощью УЗИ или МРТ, нуждаются в динамическом наблюдении: УЗИ органов малого таза и определения уровня маркеров СА-125, HE4 1 раз в 6 месяцев.

У пациенток в постменопаузе (50 лет и старше) простые кисты требуют динамического УЗ-мониторинга в том случае, если их размер превышает 3 см. Такие пороговые значения отражены в рекомендациях ESUR 2019 года, они



увеличены по сравнению с рекомендациями ACR 2013 года, использовавшимися ранее (3 см и 1 см). Кроме того, если простая киста диагностирована с использованием комплексной МРТ: T2WI и T1-взвешенной визуализации до и после контрастирования (T1WI), пороговое значение размера новообразования, которое можно динамически наблюдать (УЗИ+онкомаркеры), увеличивается до 7 см у пациенток в пременопаузе и до 5 см у пациенток в постменопаузе [146].

В дополнении к стандартному перечню онкомаркеров (CA125, HE4), мы рекомендуем использовать дополнительный показатель конформационных свойств молекулы сывороточного альбумина (DR), поскольку диагностическая точность лабораторной диагностики возрастает (чувствительность - 81,5%, специфичность - 64,3%, диагностическая точность - 75,6%/70%, AUC=0,802). Предлагаемые интервалы наблюдения при простой кисте больших размеров также были изменены в текущем руководстве ACR 2020. Поскольку простые кисты считаются доброкачественными, основной целью последующего УЗИ является определение динамики изменения ее размеров.

Таким образом, повторное УЗИ органов малого таза рекомендуется как женщинам в пременопаузе, так и в постменопаузе через 2-6 месяцев, с последующим интервалом наблюдения в 6-12 месяцев. В случае их персистенции, увеличения в размерах, появления жалоб рекомендуется выполнение МРТ с оценкой ORADS MRI и последующим определением алгоритма маршрутизации и тактики лечения.

При исследовании параовариальных и инклюзионных кист, гидросальпинкса, фибромы яичника, геморрагической кисты, зрелой тератомы (дермоидной кисты), эндометриомы или карциномы яичника часто демонстрируют специфические визуализационные МР-характеристики, которые позволяют уверенно диагностировать данные типы новообразований яичников.

Следует также учитывать, что в очень редких случаях доброкачественные новообразования могут иметь кривую перфузии третьего типа, например, *struma ovarii* – редкая форма тератомы, состоящая преимущественно из тканей щитовидной железы [146]. Дальнейшая тактика зависит от предполагаемого диагноза. Так, например геморрагические кисты/простые кисты с перегородками и кальцификатами, либо папиллярными разрастаниями внутри капсулы или по ее поверхности, размер которых превышает 5 см требуют дальнейшей ORADS MRI оценки.

Наконец, если новообразование содержит в своей структуре солидный компонент (множественные толстые/различной толщины перегородки, локальные утолщения капсулы кисты, любой гиперэхогенный или солидный компонент: узелки, вегетации, наличие асцита, увеличенных лимфоузлов или перитонеальных имплантов), в котором имеет место гиперинтенсивный сигнал от солидного компонента на DWI (выраженное ограничение свободной диффузии) при высоком значении b-фактора (подтвержденное на ИКД-картах), и при введении контрастного препарата солидный компонент накапливает контрастный препарат по 2 типу T1C-кривой, то такие опухоли относятся к группе новообразований придатков с неопределенным потенциалом злокачественности (ORADS IV).

Алгоритм предполагает, что данная группа новообразований нуждается в оценке с использованием мультипараметрической МРТ (количественная оценка MR-перфузии и применение разработанной модели для расчета риска злокачественности) с целью окончательной характеристики. Поражения, превышающие 10 см в максимальном размере, независимо от морфологии, должны оцениваться с использованием МРТ с контрастным усилением, поскольку это позволяет обеспечить их полную визуализацию в связи с высокой разрешающей способностью данного метода.

С целью улучшения дифференциальной диагностики и междисциплинарного взаимодействия исследователями предложена к использованию система стратификации риска ORADS MRI, которая методично позволяет охарактеризовать новообразования согласно определенным визуализационным критериям (размер, наличие и тип солидного компонента, построение Т1С-кривых и т.д.), а также использует систему единой терминологической отчетности для их описания. Правильная классификация новообразований яичников как доброкачественных имеет исключительно положительные последствия в виде уменьшения объема хирургических вмешательств, позволяет рассмотреть вопрос о минимально инвазивных или сохраняющих фертильность операциях, позволяет сохранить овариальный резерв, а также улучшить информированность пациентов относительно риска малигнизации.

Используя систему O-RADS MRI, наше исследование продемонстрировало, что даже при сонографически неопределенных новообразованиях, поражение с оценкой 2 имеет риск злокачественности не превышающий 1%, а поражение с оценкой 3 – риск не превышает 5%. Таким образом, пациенты, у которых обнаружена опухоль с оценкой 2 или 3 могут принять обоснованное решение при поддержке своих врачей о минимально инвазивном или консервативном хирургическом лечении в условиях стационара гинекологического профиля или даже динамическом наблюдении. В случаях оценки 5 вероятность злокачественного поражения яичников превышает 90%, таким пациенткам рекомендована консультация онколога с последующим радикальным лечением в стационарах онкогинекологического профиля с соблюдением всех онкологических принципов.

Однако даже при использовании столь высокоинформативного метода, остается весьма гетерогенная группа новообразований (с оценкой 4 по ORADS MRI), с неопределенным риском злокачественности от 5 до 95%, в связи с чем в нашем итоговом алгоритме использовалась мультипараметрическая модель,

включающая, помимо стандартных МР-последовательностей, комплексную оценку количественных показателей перфузии ( $K^{trans}$ ,  $K_{ep}$  и  $Ve$ ), а также возраст и уровня онкомаркеров СА-125, НЕ4.

Таким образом, в стандартный алгоритм нами был введен результат модели, позволяющий разделить все опухоли на 2 категории по степени риска. В случаях выявления опухолей с оценкой 4-5 по данным O-RADS MRI и при значении модели более 0,62, высока вероятность ЗНО (чувствительность метода составила 95,3%, специфичность – 89,5%, а диагностическая точность 93,5%, что говорит об очень высоком качестве предиктивной модели) – рекомендуется лечение в онкологическом стационаре с выполнением стадирующих/циторедуктивных вмешательств в полном объеме.

Одно из наиболее значимых направлений развития онкогинекологии — решение сложившихся проблем, связанных с разработкой эффективных скрининговых программ и совершенствованием методов диагностики на всех этапах медицинского обследования и лечения. Раннее выявление рака яичников остается важной, но на сегодняшний день недостижимой целью. Усилия по разработке эффективного и экономически оправданного скрининга рака яичников не дали убедительных результатов.

Основными достижениями в исследовании проблемы этиопатогенеза рака яичников в последние десятилетия следует признать разработку гипотезы экстраовариального первичного очага заболевания и углубление знаний в области молекулярных основ развития опухолевого процесса, что позволило создать принципиально новую, патогенетически обоснованную, классификацию злокачественных новообразований яичников эпителиального происхождения (FIGO, 2014). В области дифференциальной диагностики перспективной оказалась разработка алгоритмов, позволяющих обобщить данные, получаемые при различных методах исследования (измерение уровня сывороточных маркеров, данные УЗИ, анамнез пациентки). Их использование привели к повышению диагностической эффективности ранней диагностики заболевания.

УЗИ дополненное доплеровским картированием является «золотым стандартом» первичной визуализационной диагностики новообразований яичников, однако существует необходимость поиска более эффективного метода с наименьшей операторозависимостью. В связи с этим стандартизация неивазивной предоперационной диагностики представляет большой интерес среди ученых-исследователей.

Системы, подобные O-RADS, позволяют улучшить диагностические показатели, подобрать алгоритм дальнейшего наблюдения и лечения, а также избежать недопонимания между рентгенологами и гинекологами/онкологами

и, как следствие, неадекватных хирургических вмешательств. Данная система показала хорошие результаты на практике [150-154]. Так, в 2016 г. Ruiz M. и соавт. опубликовали результаты внешней оценки, где продемонстрировали следующие показатели: чувствительность составила 91,7% (95% ДИ 73–99%), специфичность 92,7% (95% ДИ 86,7–96,6%) [152].

В 2018 г. Pereira P.N. и соавт. отобразили в своей публикации также высокие показатели: 94,9% (95% ДИ 87,5–98,6%) чувствительность и 97,5% (95% ДИ 93,6–99,3%) специфичность [150].

Вслед за ними Sasaguri K. и соавт. (2019) представили показатели своих исследований: чувствительность 85,6% (95% ДИ 79,8–90,3%), специфичность 91,7% (95% ДИ 89,2–93,8%) у 1-й группы исследователей и 84,6% (95% ДИ 78,6–89,4%), специфичность 91,9% (95% ДИ 89,4–93,9%) у 2-й [151].

Использование этой системы в клинической практике позволит индивидуализировать подход к лечению опухолей, которые являются сонографически неопределенными, предотвращая ненужное хирургическое вмешательство, менее обширное хирургическое вмешательство или, при необходимости, сохранение фертильности, обеспечивая при этом предоперационное выявление поражений с высокой вероятностью злокачественного новообразования.

В работе Masoumeh Gity et al., 2019 сравнивали количественные и полуколичественные показатели; среди всех параметров относительная интенсивность сигнала (%) и  $K^{trans}$  были наиболее точными диагностическими маркерами ( $p < 0,001$ ; AUC = 0,872; cut off = 121,4, диагностическая точность = 79,6%, с чувствительность = 95,5% и специфичность = 66,7%, NPV = 94,8% и PPV = 70,0% и AUC = 0,836;  $p < 0,001$ ; cut off = 0,034, с диагностической точностью = 79,6%, чувствительностью = 86,4%, специфичностью = 74,1%, NPV = 87,0% и PPV = 73,1% соответственно). Недостатками данного исследования была малая выборка ( $n=43$ ), а также пограничные опухоли не

выделялись авторами в отдельную группу в связи с ограниченным числом случаев (3/43), что не позволило отдельно оценить исследуемые параметры у этой группы пациентов.

Для повышения качества уточняющей диагностики у пациенток с новообразованиями яичников необходимо включение в алгоритм обследования мп-МРТ, что позволит добиться более высокой информативности и воспроизводимости методики, а также оптимизировать тактику ведения пациенток. Включение мп-МРТ в алгоритм обследования пациенток с новообразованиями яичников на этапе уточняющей диагностики позволяет повысить ее качество благодаря высокой информативности и воспроизводимости методики, что способствует оптимизации выбора тактики ведения пациенток.

Перфузионные параметры ДКУ-МРТ, наряду с показателем ИКД, могут использоваться в качестве предоперационных визуализационных маркеров. Согласно полученным данным суммарное использование нескольких параметров перфузии превосходит их изолированное использование по показателям диагностической эффективности, позволяя с высокой прогностической вероятностью определять степень злокачественности новообразований яичников, в том числе и их пограничный характер. В связи с этим, безусловно, актуальными являются исследования, в которых был бы реализован комплексный диагностический подход, позволяющий проводить уточняющую диагностику у больных с опухолевыми поражениями придатков с применением широкого спектра возможностей МР-ДКУ и ДВИ.

Важность СИМД остается несомненной, так как применение данной методики позволяет избежать повторных операций или излишне обширных хирургических вмешательств, что влияет на качество жизни пациентов, фертильность, частоту интраоперационных и послеоперационных осложнений, время пребывания в стационаре и длительность реабилитационного периода. Было установлено, что морфологическая

сложность пограничных опухолей является основной причиной неточной диагностики пограничных опухолей во время СИМД. Другой возможной причиной низкого PPV для пограничных опухолей в настоящем исследовании может быть недостаточное количество пограничных опухолей. PPV и NPV напрямую связаны с распространенностью заболевания. В двух случаях гиподиагностики было проведено нерадикальное хирургическое вмешательство, в связи с чем была выполнена повторная операция в объеме экстирпация матки с придатками, оментэктомия, тазовая и поясничная лимфаденэктомия (серозная пиллярная цистаденокарцинома с низким потенциалом злокачественности (LGSC)). Учитывая молодой возраст пациенток, у которых доброкачественные опухоли были определены как пограничные, объем операции был ультраконсервативным, что позволило сохранить пациенткам фертильность и избежать излишне обширной операции. А также в случае, где серозная пограничная цистаденома, была неверно диагностирована как серозная цистаденокарцинома с высоким злокачественным потенциалом (HGSC), была выполнена органосохранная операция в связи с категорическим отказом пациентки (28 лет, нереализованная репродуктивная функция) от радикальной операции на первом этапе (выполнение радикального вмешательства после получения планового гистологического заключения). В этом случае гипердиагностика, имела бы серьезные терапевтические последствия для молодой пациентки. Ни одной пациентке не было проведено необоснованное химиотерапевтическое лечение по данным СИМД, критерием назначения специфического лечения является результат планового гистологического исследования.

В нашем исследовании предпринята попытка определения гистотипа опухоли на этапе срочного морфологического исследования. Проблема срочной дифференциальной диагностики касается серозных пограничных опухолей и серозных карцином низкой степени злокачественности, так как определяющим в постановке этих диагнозов является наличие



микроинвазивного компонента опухоли, который порой может быть выявлен только в рамках планового исследования. И если в случаях дифференциальной диагностики серозных, светлоклеточных и эндометриоидных карцином высокой степени злокачественности в большинстве случаев определение гистотипа не имеет принципиального значения (достаточно информации о том, что опухоль имеет высокую степень злокачественности), то в случае дифференциальной диагностики серозных пограничных опухолей и серозных карцином низкой степени злокачественности ответ гистолога в рамках срочного исследования может определить тактику оперативного лечения. Поэтому улучшение качества криостатных срезов и модификация алгоритмов предоперационной диагностики и срочного диагностического исследования играют важнейшую роль.

В связи с этим активно разрабатываются многофакторные логистические модели, в которых используется клиническая информация и результаты инструментальных исследований. Последние могут быть разделены на: 1) алгоритмы, рассчитывающие индивидуальный риск малигнизации образований в области малого таза, 2) алгоритмы, оценивающие риск прогрессирования заболевания и 3) алгоритмы, оценивающие прогноз при применении той или иной терапии.

Помимо разработанной модели диагностики, которая с вероятностью 93,5% позволяет определить злокачественный потенциал опухоли, нами также выявлены корреляционные взаимосвязи между количественными параметрами МР-перфузии и ИГХ-маркерами опухолевой агрессии, что потенциально может прогнозировать более тяжелое течение заболевания (ранний рецидив, ответ на противоопухолевую терапию).

Иммуногистохимическое исследование стало традиционным методом диагностики в практике врача-онкоморфолога и является обязательным для более объективной оценки материала, так как на качество морфологической диагностики влияет множество параметров, в том числе уровень профессиональной подготовки специалистов [118, 119].

Нами была проанализирована расширенная панель маркеров: Ki-67 (маркер пролиферативной активности), p53, p16, WT1 (маркеры супрессии опухолевого роста), антитела к стероидным рецепторам (прогестероновому рецептору A (PgR) и эстрогеновым рецепторам (ER)), фактору транскрипции PAX8. В результате CHAID-анализа выявлены важные закономерности и предложена модель прогнозирования с 3-я ИГХ-маркерами, состоящая из WT1, p53 и PR, для типирования ЭОЯ с общей точностью 91,7%, что значительно снижает затраты на исследование и делает его более доступным для применения в клинической практике.

## **Выводы**

1. Ретроспективный анализ историй болезни пациенток с пограничными и злокачественными новообразованиями, прооперированных в гинекологических стационарах общего профиля, выявил ряд наиболее распространенных ошибок: занижение стадии заболевания в 44,1% случаев, отсутствие всех необходимых этапов хирургического стадирования в 73,5% случаев, несоблюдение принципов абластики в 53% случаев. Высокая частота нерадикальных хирургических вмешательств у данных пациенток связана с отсутствием стандартизированной системы предоперационной стратификации риска и, как следствие, с ошибками в маршрутизации и отсутствием онкологической настороженности. 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 предоперационного клинко-лабораторного обследования (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-МРТ.
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 ( $K^{\text{trans}}$ ) 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, p23 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  $K^{\text{trans}}$  и умеренно сильная отрицательная корреляционные связи с ИКД ( $p<0,0001$ ) косвенно отражают пролиферативную активность опухоли и степень ее агрессии.
7. 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 гистогенез злокачественных эпителиальных опухолей яичников.
8. Разработанная модель предоперационной дифференциальной диагностики ЭОЯ 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 увеличивается 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 литературы:**

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Злокачественные образования в России и странах СНГ в 2012 году. М.: МИА, 2012. [Davydov M.I., Aksel' E.M. Malignant tumors in Russia and CIS countries in 2012. Moscow: MIA, 2012. (In Russ.)].
2. Anthoulakis C, Nikoloudis N, Pelvic MRI. As the “gold standard” in the subsequent evaluation of ultrasound-indeterminate adnexal lesions: a systematic review. *Gynecol Oncol* 2014;132:661—8.
3. Solopova A.E., Makatsaria A.D., Sdvizhkov A.M., Ternovoy S.K. Magnetic resonance imaging in the differential diagnosis of ovarian masses: Capabilities of quantitative multiparametric evaluation. *Akusherstvo I Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology*. 2017; (2): 80-5. (in Russian) <http://dx.doi.org/10.18565/aig.2017.2.80-5>
4. Gasparov AS, Zhordania KI, Payanidi YG, Dubinskaya ED. Oncogynecological aspects of adnexal masses. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2013; 68(8): 9-13. Russian (Гаспаров А.С., Жордания К.И., Паяниди Ю.Г., Дубинская Е.Д. Онкогинекологические аспекты кистозных образований яичников //Вестник Российской академии медицинских наук. 2013. No 68. Т 8. С. 9-13.)
5. Management of Suspected Ovarian Masses in Premenopausal Women (Green-top Guideline N 62) [Electronic resource]: RCOG/BSGE Joint Guideline /British Society of Gynecological Endoscopy (BSGE). London: RCOG, 2011. – URL: <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/gtg62>.
6. Makarov OV, Borisenko SA. Prophylaxis, diagnosis, treatment of ovarian cancer. *Medical Journal of the Russian Federation*. 1996; 3: 36-40. Russian (Макаров О.В., Борисенко С.А. Профилактика, диагностика, лечение рака яичников //Российский медицинский журнал. 1996. No 3. С. 36-40.)
7. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC

- CancerBase No. 11. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2013[2016-09-09]. <http://globocan.iarc.fr>.
8. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность) – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, – 2019. – илл. – 250 с. ISBN 978-5-85502-251-3
  9. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2013, National Cancer Institute. Bethesda, MD, [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2013/](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2013/), based on November 2015 SEER data submission, posted to the SEER website, April 2016
  10. SEER\*Stat Database: NAACCR Incidence Data – CiNA Analytic File, 1995–2014, for Expanded Races, Custom File With County, ACS Facts and Figures projection Project (which includes data from CDC’s National Program of Cancer Registries (NPCR), CCCR’s Provincial and Territorial Registries, and the NCI’s Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) Registries), certified by the North American Association of Central Cancer Registries (NAACCR) as meeting high-quality incidence data standards for the specified time periods, submitted December 2016.
  11. Copeland G, Lake A, Firth R, Wohler B, Wu XC, Schymura M, De P, Hofferkamp J, Sherman R, Kohler B (eds). Cancer in North America: 2010–2014. Volume One: Combined Cancer Incidence for the United States, Canada and North America Springfield, IL: North American Association of Central Cancer Registries, Inc. June 2017. [Google Scholar]
  12. Copeland G, Lake A, Firth R, Wohler B, Wu XC, Schymura M, De P, Hofferkamp J, Sherman R, Kohler B (eds). Cancer in North America: 2010–2014. Volume Two: Registry-specific Cancer Incidence in the United States and Canada Springfield, IL: North American Association of Central Cancer Registries, Inc. June 2017. [Google Scholar]
  13. Adamo M, Dickie L, Ruhl J. (January 2016). SEER Program Coding and Staging Manual 2016 National Cancer Institute, Bethesda, MD: 20850–9765.



U.S. Department of Health and Human Services National Institutes of Health  
National Cancer Institute. [Google Scholar]

14. World Health Organization International Agency for Research on Cancer. International Classification of Diseases for Oncology, 3<sup>rd</sup> edition Available at: <http://codes.iarc.fr/>. Accessed March 1, 2018.
15. World Health Organization. International Classification of Diseases, 10<sup>th</sup> revision Available at: <http://www.who.int/classifications/icd/en/>. Accessed March 1, 2018.
16. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program ([www.seer.cancer.gov](http://www.seer.cancer.gov)) SEER\*Stat Database: Incidence – SEER 9 Regs Research Data with Delay-Adjustment, Malignant Only, Nov 2016 Sub (1975–2014) <Katrina/Rita Population Adjustment> - Linked To County Attributes – Total U.S., 1969–2015 Counties, National Cancer Institute, DCCPS, Surveillance Research Program, released April 2017, based on the November 2016 submission.
17. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program ([www.seer.cancer.gov](http://www.seer.cancer.gov)) SEER\*Stat Database: Incidence – SEER 13 Regs Research Data with Delay-Adjustment, Malignant Only, Nov 2016 Sub (1992–2014) <Katrina/Rita Population Adjustment> - Linked To County Attributes – Total U.S., 1969–2015 Counties, National Cancer Institute, DCCPS, Surveillance Research Program, released April 2017, based on the November 2016 submission.
18. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program ([www.seer.cancer.gov](http://www.seer.cancer.gov)) SEER\*Stat Database: Incidence – SEER 18 Regs Research Data + Hurricane Katrina Impacted Louisiana Cases, Nov 2016 Sub (2000–2014) <Katrina/Rita Population Adjustment> - Linked To County Attributes – Total U.S., 1969–2015 Counties, National Cancer Institute, DCCPS, Surveillance Research Program, released April 2017, based on the November 2016 submission.

19. McCluggage WG. Morphological subtypes of ovarian carcinoma: a review with emphasis on new developments and pathogenesis. *Pathology*. 2011;43:420–32. [PubMed] [Google Scholar]
20. Prat J. Ovarian carcinomas: five distinct diseases with different origins, genetic alterations, and clinicopathological features. *Virchows Arch*. 2012;460:237–49. [PubMed] [Google Scholar]
21. Kurman RJ, Shih Ie M. The dualistic model of ovarian carcinogenesis: revisited, revised, and expanded. *Am J Pathol* 2016;186:733–747. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
22. Prat J. Ovarian carcinomas: five distinct diseases with different origins, genetic alterations, and clinicopathological features // *Virchows Arch*. — 2012; 460: 237–49.
23. Karnezis A.N., Cho K.R., Gilks C.B., Pearce C.L., Huntsman D.G. The disparate origins of ovarian cancers: pathogenesis and prevention strategies // *Nat Rev Cancer*. — 2017; 17: 65–74.
24. McLaughlin J.R., Rosen B., Moody J. et al. Long-term ovarian cancer survival associated with mutation in BRCA1 or BRCA2 // *J Natl Cancer Inst*. — 2013; 105: 141–8.
25. Patch A.M., Christie E.L., Etemadmoghadam D. et al. Whole-genome characterization of chemoresistant ovarian cancer // *Nature*. — 2015; 521: 489–94.
26. Pearce CL, Rossing MA, Lee AW, et al. Combined and interactive effects of environmental and GWAS-identified risk factors in ovarian cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2013;22:880–890. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
27. Kurman R.J. The origin and pathogenesis of epithelial ovarian cancer: a proposed unifying theory / R.J. Kurman, I.–M. Shih // *The American Journal of Surgical Pathology*. — 2010. — Vol. 34. — No 3. — P. 433–443.

28. Kurman R.J., Carcangiu M.L., Herrington C.S., Young R.H. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. Fourth Edition. — IARS: Lyon, 2014. — 307 p.
29. Bell DA, Longacre TA, Prat J, Kohn EC, Soslow RA, Ellenson LH et al (2004) Serous borderline (low malignant potential, atypical proliferative) ovarian tumors: workshop perspectives. *Hum Pathol* 35(8):934–948
30. Асатурова, А.В. Современные представления о ранних этапах патогенеза рака яичников / А.В. Сатурова // Проблемы науки и образования — 2015. — No 5. — Электронный научный журнал.
31. Жордания, К.И. Новая парадигма в этиологии серозного рака яичников / К.И. Жордания, Ю.Г. Паяниди, Е.В. Калиничева // Российский биотерапевтический журнал. — 2014. — Т.13, No 2. — С. 95-102.
32. Жордания, К.И. Два пути развития серозного рака яичников/ К.И. Жордания, Ю.Г. Паяниди, Е.В. Калиничева // Онкогинекология. — 2014. — No 2. — С. 42-48.
33. Barakat R.R. Principles and practice of gynecologic oncology / R.R. Barakat. — Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins Health, 2013. — 1101 p.
34. Wilkinson N. Pathology of the ovary, fallopian tube and peritoneum / N. Wilkinson. — London: Springer, 2014. — 524 p.
35. Chan J.K. Do clear cell ovarian carcinomas have poorer prognosis compared to other epithelial cell types? A study of 1411 clear cell ovarian cancers / J.K. Chan, D. Teoh, J.M. Hu et al. // *Gynecologic Oncology*. — 2008. — Vol. 109. — No 3. — P. 370–376.
36. Pearce C, Templeman C, Rossing M et al. Association between endometriosis and risk of histological subtypes of ovarian cancer: a pooled analysis of case—control studies. *The Lancet Oncology*. 2012;13(4):385-394.].
37. Wu R, Hendrix-Lucas N, Kuick R et al. Mouse model of human ovarian endometrioid adenocarcinoma based on somatic defects in the Wnt/ $\beta$ -Catenin and PI3K/Pten signaling pathways. *Cancer Cell*. 2007;11(4):321-333.

38. Vercellini P, Crosignani P, Somigliana E et al. The incessant men-  
□andomize' hypothesis: a mechanistic ovarian cancer model with  
implications for prevention. *Human Reproduction*. 2011;26(9):2262-  
2273.doi:10.1093/humrep/der211.
39. Shappell H, Riopel M, Smith Sehdev A, Ronnett B, Kurman R. Diagnostic  
criteria and behavior of ovarian seromucinous (endocervical-type mucinous  
and mixed cell-type) tumors. *The American Journal of Surgical Pathology*.  
2002;26(12):1529-1541. Doi:10.1097/00000478-200212000-00001.
40. Али-Заде, В.А. Цитологическая классификация опухолей яичников /  
В.А. Али-Заде // *Архив патологии*. – 1990. – Т. 52, No 8. – С. 23-28.
41. Алов, И.А. Морфологические и прикладные аспекты патологии митоза /  
И.А. Алов // *Архив патологии*. – 1975. – Т. 37, No 12. – С. 3-13.
42. Han, G. Mixed ovarian epithelial carcinomas with clear cell and serous  
components are variants of high-grade serous carcinoma: an interobserver  
correlative and immunohistochemical study of 32 cases / G. Han, C.B. Gilks,  
S. Leung // *Am J Surg Pathol*. – 2008. – Vol.32. –P. 955-964.
43. Towardthedevelopmentofauniversalgradingsystemforovarianepithelial  
carcinoma: testing of a proposed system in a series of 461 patients with  
uniform treatment and follow-up / Y. Shimizu [et al.] // *Cancer*. – 1998. –  
Vol.82. – P. 893-901.
44. Jayson GC, Kohn EC, Kitchener HC, Ledermann JA. Ovarian cancer. *Lancet*.  
2014;384:1376–1388.
45. Chien J, Poole E. Ovarian cancer prevention, screening and early detection:  
report from the 11<sup>th</sup> Biennial Ovarian Cancer Research Symposium. *Int J  
Gynecol Cancer*. 2018;27:S20–S22.
46. Institute of Medicine, Committee on the State of the Science in Ovarian  
Cancer Research, Board on Health Care Services, et al. *Ovarian Cancers:  
Evolving Paradigms in Research and Care*. Washington (DC): National  
Academies Press (US); 2016. PMID: 27253000.

47. Moyer VA; U.S. Preventive Services Task Force. Screening for ovarian cancer: U.S. Preventive Services Task Force reaffirmation recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2012;157(12):900-904.
48. Ledermann JA, Raja FA, et al. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Onco.* 2013;24(Suppl 6):vi24-vi32. Doi: 10.1093/annonc/mdt333.
49. Ovarian tumor marker HE4 is differently expressed during the phases of the menstrual cycle in healthy young women / E. Anastasi, T. Granato, G. G. Marchei [et al.] // *Tumor Biol.* – 2010. – Vol. 31, No 5. – P. 411–415.
50. A novel multiple marker bioassay utilizing HE4 and CA125 for the prediction of ovarian cancer in patients with a pelvic mass / R. G. Moore, D. S. McMeekin, A. K. Brown [et al.] // *Gynecol. Oncol.* – 2009. – Vol. 112, No 1. – P. 40–46.
51. Human epididymis protein 4(HE4) is a secreted glycoprotein is overexpressed by serous and endometrioid ovarian carcinomas / R. Drapkin, H. H. von Horsten, Y. Lin [et al.] // *Cancer Res.* – 2005. – Vol. 65, No 6. – P. 2162–2169.
52. <http://gyn-endo.ru/wp-content/uploads/2012/08/info20.pdf>
53. Lycke, M., Kristjansdottir, B., & Sundfeldt, K. (2018). *A multicenter clinical trial validating the performance of HE4, CA125, risk of ovarian malignancy algorithm and risk of malignancy index. Gynecologic Oncology.* doi:10.1016/j.ygyno.2018.08.025
54. Buys SS, Partridge E, Greene MH, et al. Ovarian cancer screening in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) cancer screening trial: findings from the initial screen of a randomized trial. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193(5):1630–9.
55. Jacobs IJ, Menon U, Ryan A, et al. Ovarian cancer screening and mortality in the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS): a

- andomized controlled trial. *Lancet*. 2016;387(10022):945-56. PMID: 26707054.
56. Felder M, Kapur A, Gonzalez-Bosquet J, Horibata S, Heintz J, Albrecht R, Fass L, Kaur J, Hu K, Shojaei H, Whelan RJ, Patankar MS. MUC16 (CA125): tumor biomarker to cancer therapy, a work in progress. *Mol Cancer*. 2014;13:129.
  57. Trabert B, Pinto L, Hartge P, Kemp T, Black A, Sherman ME, Brinton LA, Pfeiffer RM, Shiels MS, Chaturvedi AK, Hildesheim A, Wentzensen N. Pre-diagnostic serum levels of inflammation markers and risk of ovarian cancer in the prostate, lung, colorectal and ovarian cancer (PLCO) screening trial. *Gynecol Oncol*. 2014;135:297–304.
  58. Boylan KLM<sup>1,2</sup>, Geschwind K<sup>1,2</sup>, Koopmeiners JS<sup>3,4</sup>, Geller MA<sup>5,4</sup>, Starr TK<sup>5,4,6</sup>, Skubitz APN<sup>1,2,5,4</sup>. A multiplex platform for the identification of ovarian cancer biomarkers. *Clin Proteomics*. 2017 Oct 10;14:34. Doi: 10.1186/s12014-017-9169-6. eCollection 2017.
  59. Zhang Z, Chan DW. The road from discovery to clinical diagnostics: lessons learned from the first FDA-cleared in vitro diagnostic multivariate index assay of proteomic biomarkers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2010; 19(12):2995–2999. [PubMed: 20962299]
  60. Ueland FR, Desimone CP, Seamon LG, et al. Effectiveness of a multivariate index assay in the preoperative assessment of ovarian tumors. *Obstet Gynecol*. 2011; 117(6):1289–1297. [PubMed: 21606739]
  61. Kaaks R, Fortner RT, Husing A, et al. Tumor-associated autoantibodies as early detection markers for ovarian cancer? A prospective evaluation. *Int J Cancer* 2018;143(3):515–26.
  62. Fortner RT, Damms-Machado A, Kaaks R. Systematic review: tumor-associated antigen autoantibodies and ovarian cancer early detection. *Gynecol Oncol* 2017;147(2):465–80.

63. Giannopoulou L, Kasimir-Bauer S, Lianidou ES. Liquid biopsy in ovarian cancer: recent advances on circulating tumor cells and circulating tumor DNA. *Clin Chem Lab Med* 2018;56:186–97.
64. Yokoi A, Yoshioka Y, Hirakawa A, Yamamoto Y, Ishikawa M, Ikeda S, et al. A combination of circulating miRNAs for the early detection of ovarian cancer. *Oncotarget*. 2017;8:89811–23.
65. Медицинский портал. Общеклинические анализы. Альбумин. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.med39.ru/laboratoria/albumin.html> (дата обращения 21.02.2017).
66. Merlot A.M., Kalinowski D.S., Richardson D.R. Unraveling the mysteries of serum albumin-more than just a serum protein // *Front Physiol.* – 2014. – Vol. 5. – P. 299.
67. Шейбах В.М. Транспортная функция сывороточного альбумина // *Вестник ВГМУ.* – 2015. – Т. 14, № 2. – С. 16–22.
68. Григорович Н.А., Григорович Т.М., Дорофтиенко С.Ф. Актуальные вопросы организации скрининга и мониторинга злокачественных новообразований // *Медицинские новости.* – 2013. – № 12. – С. 57–60.
69. Давыдова Т.В., Матвеева И.И., Грицай А.Н., Погосян Н.Р., Мамедова Л.Т., Кузнецов В.В. Клиническое и диагностическое значение функциональных свойств альбумина сыворотки крови у больных раком яичников (пилотное исследование) // *Опухоли женской репродуктивной системы.* – 2014. – № 2. – С. 59–61.
70. Сидоренко В.Н., Муравский В.А., Шиманович Е.В., Зенько Л.И. Нарушения транспортной функции сывороточного альбумина при гестозе беременных // *Медицинский журнал. БГМУ.* – 2013. – № 1 (2012). – С. 149–150.
71. Сырейщикова Т.И., Смолина Н.В., Узбеков М.Г., Добрецов Г.Е., Калинина В.В., Крюков В.В., Антипова О.С., Емельянова И.Н., Краснов В.Н. Нарушение конформации альбумина сыворотки крови у больных

- меланхолической депрессией // Журнал неврологии и психиатрии. – 2015. – No 1; Вып. 2. – С. 56–59.
72. Смолякова Р.М., Машевский А.А., Моисеев П.И., Жарков В.В. Клинико-диагностическое значение исследований структурно-функциональных характеристик сывороточного альбумина у больных мелкоклеточным раком легкого // Сибирский онкологический журнал. – 2003. – No 4. – С. 12–14.
73. Лопухин М.Ю., Добрецов Г.Е., Грызунов Ю.А. Конформационные изменения молекулы альбумина: новый тип реакции на патологический процесс // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2000. – No 7. – С. 4–9.
74. Kyriazi S, Kaye SB, deSouza NM. Imaging ovarian cancer and peritoneal metastases – current and emerging techniques. *Nat Rev Clin Oncol*. 2010;7(7):381-93. Doi: 10.1038/nrclinonc.2010.47.
75. Timmerman D, Ameye L, Fischerova D, et al. Simple ultrasound rules to distinguish between benign and malignant adnexal masses before surgery: prospective validation by IOTA group. *BMJ* 2010;341:c6839.
76. MacKintosh ML, Rahim R, Rajashanker B, et al. CT scan does not predict optimal debulking in stage III–IV epithelial ovarian cancer: a multicentre validation study. *J Obstet Gynaecol*. 2014;34(5):424-8. Doi: 10.3109/01443615.2014.899330.
77. Anthoulakis C, Nikoloudis N, Pelvic MRI. As the “gold standard” in the subsequent evaluation of ultrasound- indeterminate adnexal lesions: a systematic review. *Gynecol Oncol* 2014;132:661—8.
78. Kyriazi S, Kaye SB, deSouza NM. Imaging ovarian cancer and peritoneal metastases – current and emerging techniques. *Nat Rev Clin Oncol*. 2010;7(7):381-93. Doi: 10.1038/nrclinonc.2010.47.
79. Kaijser J, Bourne T, Valentin L, et al. Improving strategies for diagnosing ovarian cancer: a summary of the International Ovarian Tumor Analysis



- (IOTA) studies. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;41(1):9-20. <https://doi.org/10.1002/uog.12323>.
80. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Диагностика и лечение доброкачественных новообразований яичников с позиции профилактики рака: 14. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол лечения). – М., 2018. – 48 с.
81. Timmerman D, Ameye L, Fischerova D, et al. Simple ultrasound rules to distinguish between benign and malignant adnexal masses before surgery: prospective validation by IOTA group. *BMJ* 2010;341:c6839.
82. Van Calster, B., et al., Evaluating the risk of ovarian cancer before surgery using the ADNEX model to differentiate between benign, borderline, early and advanced stage invasive, and secondary metastatic tumours: prospective multicentre diagnostic study. *BMJ*, 2014. 349: p. G5920.
83. Andreotti, R.F., et al., Ovarian-Adnexal Reporting Lexicon for Ultrasound: A White Paper of the ACR Ovarian-Adnexal Reporting and Data System Committee. *J Am Coll Radiol*, 2018. 15(10): p. 1415-1429.
84. Pereira PN, Sarian LO, Yoshida A, et al. Accuracy of the ADNEX MR scoring system based on a simplified MRI protocol for the assessment of adnexal masses. *Diagn Interv Radiol* 2018; 24:63–71.
85. Solopova A.E., Makatsaria A.D., Sdvizhkov A.M., Ternovoy S.K. Magnetic resonance imaging in the differential diagnosis of ovarian masses: Capabilities of quantitative multiparametric evaluation. *Akusherstvo I Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology*. 2017; (2): 80-5. (in Russian) <http://dx.doi.org/10.18565/aig.2017.2.80-5>
86. Kwee T.C., Takahara T., Ochiai R. et al. Diffusion-weighted whole-body imaging with background body signal suppression (DWIBS): features and potential applications in oncology. *Eur Radiol* 2008;18:1937–52.
87. Koh D.M., Collins D.J. Diffusion-weighted MRI in the body: applications and challenges in oncology. *AJR* 2007;188(6):1622–35.

88. Figueiras R.G., Goh V., Padhani A.R. et al. The role of functional imaging in colorectal cancer. *AJR* 2010;195(1):54–66.
89. Mohaghegh P, Rockall A. Imaging strategy for early ovarian cancer: characterization of adnexal masses with conventional and advanced imaging techniques. *Radiographics*. 2012; 32 (6): 1751–1773. DOI: 10.1148/rg.326125520
90. Zhao SH, Qiang JW, Zhang GF, Ma FH, Cai SQ, Li HM, et al. Diffusion-weighted Mrimaging for differentiating borderline from malignant epithelial tumors of the ovary: pathological correlation. *Eur Radiol*. 2014; 24 (9): 2292–2299. DOI: 10.1007/s00330– 014–3236–4
91. Li W, Chu C, Cui Y, et al. Diffusion-weighted MRI: a useful technique to discriminate benign versus malignant ovarian surface epithelial tumors with solid and cystic components. *Abdom Imaging* 2012;37:897–903.
92. Katayama M, Masui T, Kobayashi S, et al. Diffusion- weighted echo planar imaging of ovarian tumors: is it useful to measure apparent diffusion coefficients? *J Comput Assist Tomogr* 2002;26:250–256.
93. Thomassin-Naggara I, Darai E, Cuenod CA, et al. Contribution of diffusion-weighted MR imaging for predicting benignity of complex adnexal masses. *Eur Radiol* 2009;19:1544–1552.
94. Kim HJ, Lee SY, Shin YR, et al. The value of diffusion- weighted imaging in the differential diagnosis of ovarian lesions: a meta-analysis. *PloS One* 2016;11:e0149465.
95. Zhang P, Cui Y, Li W, et al. Diagnostic accuracy of diffusion-weighted imaging with conventional MR imaging for differentiating complex solid and cystic ovarian tumors at 1.5 T. *World J Surg Oncol* 2012;10:237.
96. J. Ren, Y. Huan, H. Wang, et al., Dynamic contrast-enhanced MRI of benign pro- static hyperplasia and prostatic carcinoma: correlation with angiogenesis, *Clin. Radiol*. 63 (2008) 153–159, <https://doi.org/10.1016/j.crad.2007.07.023>.

97. V.B. Ho, S.F. Allen, M.N. Hood, P.L. Choyke, Renal masses: quantitative assessment of enhancement with dynamic MR imaging, *Radiology* 224 (2002) 695–700, <https://doi.org/10.1148/radiol.2243011048>.
98. H.R. Koo, N. Cho, I.C. Song, et al., Correlation of perfusion parameters on dynamic contrast-enhanced MRI with prognostic factors and subtypes of breast cancers, *J. Magn. Reson. Imaging* 36 (2012) 145–151, <https://doi.org/10.1002/jmri.23635>.
99. P.S. Tofts, B. Berkowitz, M.D. Schnall, Quantitative analysis of dynamic Gd-DTPA enhancement in breast tumors using a permeability model, *Magn. Reson. Med.* 33 (1995) 564–568, <https://doi.org/10.1002/mrm.1910330416>.
100. N. Paweletz, M. Knierim, Tumor-related angiogenesis, *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 9 (1989) 197–242, [https://doi.org/10.1016/S1040-8428\(89\)80002-2](https://doi.org/10.1016/S1040-8428(89)80002-2).
101. I. Thomassin-Naggara, M. Bazot, E. Daraï, et al., Epithelial ovarian tumors: value of dynamic contrast-enhanced MR imaging and correlation with tumor angiogenesis, *Radiology* 248 (2008) 148–159, <https://doi.org/10.1148/radiol.2481071120>.
102. L. Bernardin, P. Dilks, S. Liyanage, et al., Effectiveness of semi-quantitative multi-phase dynamic contrast-enhanced MRI as a predictor of malignancy in complex adnexal masses: radiological and pathological correlation, *Eur. Radiol.* 22 (2012) 880–890, <https://doi.org/10.1007/s00330-011-2331-z>.
103. H.-M. Li, J.-W. Qiang, F.-H. Ma, S.-H. Zhao, The value of dynamic contrast-enhanced MRI in characterizing complex ovarian tumors, *J. Ovarian Res.* 10 (2017) 4, <https://doi.org/10.1186/s13048-017-0302-y>.
104. I. Thomassin-Naggara, D. Balvay, E. Aubert, et al., Quantitative dynamic contrast-enhanced MR imaging analysis of complex adnexal masses: a preliminary study, *Eur. Radiol.* 22 (2012) 738–745, <https://doi.org/10.1007/s00330-011-2329-6>.

105. R. Forstner, I. Thomassin-Naggara, T.M. Cunha, et al., ESUR recommendations for MR imaging of the sonographically indeterminate adnexal mass: an update, *Eur. Radiol.* 27 (2017) 2248–2257, <https://doi.org/10.1007/s00330-016-4600-3>.
106. Thomassin-Naggara I, Daraï E, Cuenod CA, Rouzier R, Callard P, Bazot M. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging: a useful tool for characterizing ovarian epithelial tumors. *J Magn Reson Imaging.* 2008;28(1):111–120. Doi: 10.1002/jmri.21377.
107. Li X, Hu LJ, Zhu LM, Sun XH, Sheng HQ, Zhai N, et al. The clinical value of dynamic contrast-enhanced MRI in differential diagnosis of malignant and benign ovarian lesions. *Tumor Biol.* 2015;36(7):5515–5522. Doi: 10.1007/s13277-015-3219-3.
108. Dilks P, Narayanan P, Reznick R, Sahdev A, Rockall A. Can quantitative dynamic contrast-enhanced MRI independently characterize an ovarian mass? *Eur Radiol.* 2010;20(9):2176–2183. Doi: 10.1007/s00330-010-1795-6.
109. Bernardin L, Dilks P, Liyanage S, Miquel ME, Sahdev A, Rockall A. Effectiveness of semi-quantitative multiphase dynamic contrast-enhanced MRI as a predictor of malignancy in complex adnexal masses: radiological and pathological correlation. *Eur Radiol.* 2012;22(4):880–890. Doi: 10.1007/s00330-011-2331-z.
110. Mansour SM, Saraya S, El-Faissal Y. Semi-quantitative contrast-enhanced MR analysis of indeterminate ovarian tumors: when to say malignancy? *Br J Radiol.* 2015;88(1053):20150099. Doi: 10.1259/bjr.20150099.
111. Farhood Saremi. *Perfusion imaging in clinical practice.*— 2015.— C. 608.
112. Li HM, Qiang JW, Ma FH, et al. The value of dynamic contrast-enhanced MRI in characterizing complex ovarian tumors. *J Ovarian Res* 2017;10:4.

113. Emad-Eldin S, Grace MN, Wahba MH, et al. The diagnostic potential of diffusion weighted and dynamic contrast enhanced MR imaging in the characterization of complex ovarian lesions. *Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine* 2018;49:884–891.
114. Carter JS, Koopmeiners JS, Kuehn-Hajder JE, et al. (2013) Quantitative multiparametric MRI of ovarian cancer. *J Magn Reson Imaging* 38(6):1501–1509
115. Li, H., Feng, F., Qiang, J. et al. Quantitative dynamic contrast-enhanced MR imaging for differentiating benign, borderline, and malignant ovarian tumors. *Abdom Radiol* 43, 3132–3141 (2018).  
<https://doi.org/10.1007/s00261-018-1569-1>
116. Iyer VR, Lee S. MRI, CT, and PET/CT for ovarian cancer detection and adnexal lesion characterization. *American Journal of Roentgenology*. 2010;194:311-21. Doi: 10.2214/AJR.09.3522.
117. Morton R , Anderson L , Carter J , et al. Intraoperative frozen section of ovarian tumors: a 6-year review of performance and potential pitfalls in an Australian Tertiary Referral Center. *Int J Gynecol Cancer* 2017;27:17–21. doi:10.1097/IGC.0000000000000851
118. Мацко, Д.Е. Современные методы в практической онкоморфологии / Д.Е. Мацко, К.В. Шелихова // *Практическая онкология*. – 2007. – Т. 8, No 4. – С. 182- 187.
119. Иванцов, А.О. Возможности иммуногистохимического исследования в диагностике опухолей / А.О. Иванцов, Д.Е. Мацко // *Практическая онкология*. – 2000. – Т. 12, No 4. – С.185-193.
120. Pritchard-Jones K, Fleming S, Davidson D, Bickmore W, Porteous D, Gosden C, Bard J, Buckler A, Pelletier J, Housman D, van Heyningen V, Hastie N. The candidate Wilms' tumour gene is involved in genitourinary development. *Nature*. 1990; 346:194–97.
121. Koesters R, Linnebacher M, Coy JF, Germann A, Schwitalle Y, Findeisen P, von Knebel Doeberitz M. WT1 is a tumor-associated antigen in

- colon cancer that can be recognized by in vitro stimulated cytotoxic T cells. *Int J Cancer*. 2004; 109:385–92.
122. Silberstein GB, Van Horn K, Strickland P, Roberts CT Jr, Daniel CW. Altered expression of the WT1 wilms tumor suppressor gene in human breast cancer. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1997; 94:8132–37.
123. Amini Nik S, Hohenstein P, Jadidizadeh A, Van Dam K, Bastidas A, Berry RL, Patek CE, Van der Schueren B, Cassiman JJ, Tejpar S. Upregulation of Wilms' tumor gene 1 (WT1) in desmoid tumors. *Int J Cancer*. 2005; 114:202–8.
124. Netinatsunthorn W, Hanprasertpong J, Dechsukhum C, Leetanaporn R, Geater A. WT1 gene expression as a prognostic marker in advanced serous epithelial ovarian carcinoma: an immunohistochemical study. *BMC Cancer*. 2006; 6:90.
125. Høgdall EV, Christensen L, Kjaer SK, Blaakaer J, Christensen IJ, Gayther S, Jacobs IJ, Høgdall CK. Expression level of Wilms tumor 1 (WT1) protein has limited prognostic value in epithelial ovarian cancer: from the Danish “MALOVA” ovarian cancer study. *Gynecol Oncol*. 2007; 106:318–24.
126. Köbel M, Kalloger SE, Boyd N, McKinney S, Mehl E, Palmer C, Leung S, Bowen NJ, Ionescu DN, Rajput A, Prentice LM, Miller D, Santos J, et al. Ovarian carcinoma subtypes are different diseases: implications for biomarker studies. *PloS Med*. 2008; 5:232.
127. Liu Z, Yamanouchi K, Ohtao T, Matsumura S, Seino M, Shridhar V, Takahashi T, Takahashi K, Kurachi H. High levels of Wilms' tumor 1 (WT1) expression were associated with aggressive clinical features in ovarian cancer. *Anticancer Res*. 2014; 34:2331–40.
128. Taube ET, Denkert C, Sehouli J, Kunze CA, Dietel M, Braicu I, Letsch A, Darb-Esfahani S. Wilms tumor protein 1 (WT1) –not only a diagnostic but also a prognostic marker in high-grade serous ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol*. 2016; 140:494–502.

129. Lee SH, Kim H, Kim WY, Han HS, Lim SD, Kim WS, Hwang TS. Genetic alteration and immunohistochemical staining patterns of ovarian high-grade serous adenocarcinoma with special emphasis on p53 immunostaining pattern. *Pathol Int.* 2013; 63:252–9.
130. Köbel M, Bak J, Bertelsen BI, Carpen O, Grove A, Hansen ES, Levin Jakobsen AM, Lidang M, Måsbäck A, Tolf A, Gilks CB, Carlson JW. Ovarian carcinoma histotype determination is highly reproducible, and is improved through the use of immunohistochemistry. *Histopathology.* 2014; 64:1004–13.
131. Canevari S, Gariboldi M, Reid JF, Bongarzone I, Pierotti MA. Molecular predictors of response and outcome in ovarian cancer. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2006; 60:19–37.
132. O'Neill CJ, McBride HA, Connolly LE, Deavers MT, Malpica A, McCluggage WG. High-grade ovarian serous carcinoma exhibits significantly higher p16 expression than low-grade serous carcinoma and serous borderline tumour. *Histopathology.* 2007; 50:773–9.
133. Singer G, Stöhr R, Cope L, Dehari R, Hartmann A, Cao DF, Wang TL, Kurman RJ, Shih IM. Patterns of p53 mutations separate ovarian serous borderline tumors and low- and high- grade carcinomas and provide support for a new model of ovarian carcinogenesis: a mutational analysis with immunohistochemical correlation. *Am J Surg Pathol.* 2005; 29:218–24.
134. Beirne JP, McArt DG, James JA, Salto-Tellez M, Maxwell P, McCluggage WG. P16 as a prognostic indicator in ovarian/tubal high-grade serous carcinoma. *Histopathology.* 2016; 68:615–8.
135. Phillips V, Kelly P, McCluggage WG. Increased p16 expression in high-grade serous and undifferentiated carcinoma compared with other morphologic types of ovarian carcinoma. *Int J Gynecol Pathol.* 2009; 28:179–186.

136. Webb P.M., Jordan S.J. Epidemiology of epithelial ovarian cancer. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2017; 41: 3-14. <https://dx.doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2016.08.006>.
137. Doubeni Ch.A., Doubeni A.R.B., Myers A.E. Diagnosis and management of ovarian cancer. *Am. Fam. Physician.* 2016; 93(11): 937-44.
138. 8. Budiana I.N.G., Angelina M., Pemayun T.G.A. Ovarian cancer: pathogenesis and current recommendations for prophylactic surgery. *J. Turk. Ger. Gynecol. Assoc.* 2019; 20(1): 47-54. <https://dx.doi.org/10.4274/jtggga.galenos.2018.2018.0119>.
139. Kaijser J., Vandecaveye V., Deroose C.M., Rockall A., Thomassin-Naggara I., Bourne T. et al. Imaging techniques for the pre-surgical diagnosis of adnexal tumours. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2014; 28(5): 683-95. [https:// dx.doi.org/ 10.1016/j.bpobgyn.2014.03.013](https://dx.doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2014.03.013).
140. Tacha D, Zhou D, Cheng L, Expression of PAX8 in normal and neoplastic tissues: a comprehensive immunohistochemical study, *Appl Immunohistochem Mol Morphol*, 2011, 19(4):293–299.
141. Roh MH, Yassin Y, Miron A, Mehra KK, Mehrad M, Monte NM, Mutter GL, Nucci MR, Ning G, Mckeon FD, Hirsch MS, Wa X, Crum CP, High-grade fimbrial-ovarian carcinomas are unified by altered p53, PTEN and PAX2 expression, *Mod Pathol*, 2010, 23(10):1316–1324.
142. The prognostic value of Ki67 in ovarian high-grade serous carcinoma: an 11-year cohort study of Chinese patients / M. Chen, S. Yao, Q. Cao [et al.]. – Text : visual // *Oncotarget.* – 2017. – Vol. 8, No 64. – P. 107877–107885.
143. The biological and clinical value of p53 expression in pelvic high-grade serous carcinomas / M. Köbel, A. Reuss, A. du Bois [et al.]. – Text : visual // *J. Pathol.* – 2010. – Vol. 222, No 2. – P. 191–198.
144. Immunohistochemical staining patterns of p53 can serve as a surrogate marker for TP53 mutations in ovarian carcinoma: an immunohistochemical and nucleotide sequencing analysis / A. Yemelyanova, R. Vang, M.



- Kshirsagar [et al.]. – Text : visual // Mod. Pathol. – 2011. – Vol. 24, No 9. – P. 1248–1253.
145. Smith-Bindman, R., et al., Risk of Malignant Ovarian Cancer Based on Ultrasonography Findings in a Large Unselected Population. *JAMA Intern Med*, 2019. 179(1): p. 71-77.
146. Baheti, A.D., et al., Imaging characterization of adnexal lesions: Do CT findings correlate with US? *Abdom Radiol (NY)*, 2018. 43(7): p. 1764-1771.
147. Baheti, A.D., et al., Adnexal lesions detected on CT in postmenopausal females with non-ovarian malignancy: do simple cysts need follow-up? *Abdom Radiol (NY)*, 2019. 44(2): p. 661-668.
148. Sohaib, S.A., et al., The role of magnetic resonance imaging and ultrasound in patients with adnexal masses. *Clin Radiol*, 2005. 60(3): p. 340-8.
149. Kamal R., Hamed S., Mansour S., Mounir Y., Abdel Sallam S. Ovarian cancer screening -ultrasound; impact on ovarian cancer mortality. *Br. J. Radiol*. 2018; 91(1090): 20170571. <https://dx.doi.org/10.1259/bjr.20170571>
150. Pereira P.N., Sarian L.O., Yoshida A., Araújo K.G., Barros R.H.O., Baião A.C. et al. Accuracy of the ADNEX MR scoring system based on a simplified MRI protocol for the assessment of adnexal masses. *Diagn. Interv. Radiol*. 2018; 24(2): 63-71. <https://dx.doi.org/10.5152/dir.2018.17378>.
151. Sasaguri K., Yamaguchi K., Nakazono T., Mizuguchi M., Aishima S., Yokoyama M. et al. External validation of ADNEX MR SCORING system: a single- centre retrospective study. *Clin. Radiol*. 2019; 74(2): 131-9. <https://dx.doi.org/10.1016/j.crad.2018.10.014>.
152. Ruiz M., Labauge P., Louboutin A., Limot O., Fauconnier A., Huchon C. External validation of the MR imaging scoring system for the management of adnexal masses. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol*. 2016; 205: 115-9. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2016.07.493>.
153. Solopova A.E., Nosova Yu.V., Bychenko V.G. ADNEX MR scoring system in the characterization of ovarian lesions: retrospective external

validation of malignancy prediction accuracy. *Insights into imaging*. 2020; 11 (Suppl. 1): 36.

154. Pereira P.N., Sarian L.O., Yoshida A., Araújo K.G., Barros R.H.O., Baião A.C. et al. Accuracy of the Adnex MR scoring system based on a simplified MRI protocol for the assessment of adnexal masses. *Diagn. Interv. Radiol*. 2018; 24(2): 63-71. <https://dx.doi.org/10.5152/dir.2018.17378>.

**Приложение 1 – Разработанный алгоритм дифференцированной тактики ведения пациенток с эпителиальными опухолями яичников.**

