

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования  
«Сибирский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

**Егунова Мария Алексеевна**

**ОПТИМИЗАЦИЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ХАРАКТЕРА  
ОБЪЁМНЫХ ОБРАЗОВАНИЙ ЯИЧНИКОВ**

14.01.01 – акушерство и гинекология

**Диссертация**

на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**  
доктор медицинских наук  
И.Г. Куценко

Томск – 2019

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>ВВЕДЕНИЕ</b> .....	4
<b>ГЛАВА 1 ИСТОРИЯ И СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ И ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ХАРАКТЕРА ОБЪЁМНЫХ ОБРАЗОВАНИЙ ЯИЧНИКОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)</b> .....	10
1.1 Начальный этап истории развития дифференциальной диагностики объёмных образований яичников.....	10
1.2 Лучевые методы в дифференциальной диагностике объёмных образований яичников .....	11
1.3 Иммунологические и комплексные методы оценки риска малигнизации при обследовании пациенток с объёмными образованиями яичников .....	17
1.4 Роль протеомных технологий в поиске маркеров и методов для прогнозирования характера объёмных образований яичников .....	35
<b>ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ</b> .....	40
2.1 Принципы сбора и объём материалов исследования.....	40
2.2 Алгоритм обследования пациенток, участвовавших в исследовании .....	41
2.3 Измерение концентрации опухолевого маркера HE-4 методом хемилюминисцентного иммуноанализа (ARCHITECT, Abbott) .....	42
2.4 Выделение ДНК и оценка полиморфизма гена WFDC2 .....	43
2.5 Статистическая обработка полученных данных .....	45
<b>ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ</b> .....	48
3.1 Результаты ретроспективного исследования .....	48
3.2 Общая характеристика группы проспективного исследования (клинико-анамнестические и лабораторно-инструментальные данные) .....	52
3.3 Морфология объёмных образований яичников у пациенток группы проспективного исследования.....	57
3.4 Прогностическая значимость СА-125, HE-4, RMI, СРН-I и ROMA в определении характера объёмных образований яичников .....	59
3.5 «Модифицированный» индекс малигнизации .....	67
3.6 Прогностическая значимость СА-125, HE-4, RMI, СРН-I, ROMA и RMI M при различных типах объёмных образований яичников .....	70
3.7 Полиморфизм гена WFDC2 у пациенток с объёмными образованиями яичников .....	77
<b>ГЛАВА 4 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ</b> .....	83
4.1 Обсуждение результатов ретроспективного исследования .....	83

4.2 Обсуждение клинико-anamнестических данных и результатов лабораторно-инструментальных методов обследования пациенток группы проспективного исследования ...	84
4.3 Обсуждение диагностической ценности СА-125, HE-4, RMI, СРН-I, ROMA и RMI M при прогнозировании характера объёмных образований яичников.....	89
4.4 Обсуждение прогностической значимости СА-125, HE-4, RMI, СРН-I, ROMA и RMI M у пациенток с эндометриоидными кистами яичников .....	97
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ</b> .....	99
<b>ВЫВОДЫ</b> .....	101
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ</b> .....	102
<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ</b> .....	103
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ</b> .....	106
<b>ПРИЛОЖЕНИЕ А</b> .....	123
<b>ПРИЛОЖЕНИЕ Б</b> .....	124

## ВВЕДЕНИЕ

### **Актуальность темы исследования**

У 7,8 % пациенток репродуктивного возраста и у 2,5–18 % больных в постменопаузе выявляют объёмные образования яичников (ООЯ) [144]. Если у молодых женщин выявленные образования в яичниках являются доброкачественными в 87 % случаев, то в постменопаузе этот показатель составляет только 55 % [143].

По данным российских авторов, 70 % больных со злокачественными опухолями яичников (ЗОЯ) I стадии и 40 % со II стадией заболевания поступают в гинекологические стационары общего профиля, где частота выявленного рака яичников (РЯ) составляет 1–3 % [40]. По данным зарубежных авторов, при гистологическом исследовании удаленного материала у больных, оперированных по поводу доброкачественных опухолей яичников (ДОЯ), в 0,9–4,2 % случаев обнаруживается злокачественное образование [173].

Бессимптомное течение заболевания на ранних стадиях и отсутствие высокоинформативных методов, позволяющих достоверно определить вероятность наличия ЗОЯ на этапе предоперационного обследования, являются причинами поздней выявляемости и низкой выживаемости больных РЯ. Оценка клинической ситуации гинекологами и онкологами зачастую проводится по-разному: органосохраняющие операции гинекологов в ряде случаев идут в разрез с радикальной тактикой онкологов [40]. Было показано, что выживаемость пациенток выше, и прогноз лучше, когда лечение проводится онкогинекологами в специализированных центрах [139]. В настоящее время не существует единого стандарта оценки риска малигнизации при обследовании женщин с ООЯ.

В структуру ООЯ входят и эндометриоидные кисты, которые диагностируют у 17–44 % пациенток с наружным генитальным эндометриозом [60; 191]. Уровень опухолевого маркера СА-125, наиболее часто применяемого при обследовании пациенток с ООЯ, повышается в крови женщин с распространенными формами эндометриоза в 20–50 % случаев, что ограничивает его использование в целях разделения пациенток с эндометриоидными кистами и со ЗОЯ на этапе предоперационного обследования [71; 102].

В настоящее время при обследовании пациенток с ООЯ на амбулаторном этапе в дополнение к определению уровня опухолевого маркера СА-125 в сыворотке крови применяют анализ концентрации HE-4 [68]. HE-4 является продуктом гена WFDC2 (WAP four-disulfide core domain protein 2) [54]. Корреляции между повышенным уровнем HE-4 и высокой экспрессией гена WFDC2 выявлено не было, несмотря на то, что оба показателя независимо коррелируют с неблагоприятным прогнозом при ЗОЯ [162]. Данные исследований о влиянии полиморфизма

гена WFDC2 на уровень HE-4 в сыворотке крови, а также на развитие ДОЯ и ЗОЯ, в отечественной и зарубежной литературе отсутствуют.

В последние несколько десятилетий большое внимание уделяется созданию комплексных диагностических панелей для оценки риска малигнизации ООЯ (Risk of Malignancy Index – RMI, Risk of Ovarian Malignancy Algorithm – ROMA, Copenhagen Index – CPH-I), учитывающих уровни опухолевых маркеров, данные ультразвукового исследования органов малого таза (УЗИ ОМТ) и менопаузальный статус или возраст пациенток [74; 75; 77; 90; 108; 133; 181; 194; 196]. Использование комплексных прогностических индексов и алгоритмов позволяет формировать группы риска по РЯ и оптимизировать тактику ведения пациенток с ООЯ, направляя больных в стационары соответствующего профиля [25; 38; 40; 63].

Поиск метода, который обладал бы высокой информативностью в прогнозировании характера ООЯ, продолжается до сих пор.

**Степень разработанности проблемы.** Индекс малигнизации RMI был разработан I. Jacobs в 1990 г. для количественной оценки риска злокачественности ООЯ на основании балльной оценки данных УЗИ ОМТ с учетом уровня СА-125 и менопаузального статуса пациентки [77]. В 1996 г. индекс был усовершенствован S. Tingulstad путем изменения количества баллов, которые присваиваются по каждому параметру, входящему в формулу расчёта RMI [121]. В 1991 г. С. Kirchhoff был выделен онкомаркер HE-4, одобренный и рекомендованный к применению в клинической практике FDA в 2008 г. [194]. R.G. Moore (2009) был предложен комбинированный алгоритм оценки вероятности наличия ЗОЯ на основе значений СА-125, HE-4 и менопаузального статуса – ROMA, проведено сравнение ROMA с RMI, изучена экспрессия гена, кодирующего опухолевый маркер HE-4 (WFDC2) в тканях нормальных яичников и маточных труб, а также в эпителиальных ЗОЯ [75; 90; 108; 133; 181; 194; 196]. В 2015 г. в Дании было проведено исследование с целью разработки альтернативного ROMA метода, основанного на сывороточных концентрациях СА-125 и HE-4 и возрасте пациенток, результатом которого стал индекс Копенгагена (CPH-I) [74].

В России проблеме прогнозирования характера ООЯ с применением комплексных индексов и алгоритмов посвящены исследования А.С. Гаспарова и Е.Д. Дубинской (2013), С.О. Никогосян, В.В. Кузнецова (2017), Л.А. Ашрафьяна и коллег (2018) [4; 9; 10; 37; 38; 39; 40; 45; 51; 55]. Роль опухолевых маркеров в диагностике злокачественных новообразований женских половых органов активно изучается Н.С. Сергеевой и Н.В. Маршутинной (2016) [25; 48; 54; 59]. В ходе исследования Е.А. Борисовой, М.Н. Буланова, Т.А. Макаренко и коллег (2017) была разработана компьютерная система «Risk Ovarian Cancer v.2.2», которая позволяет определять вероятность наличия ЗОЯ на основании параметров, которые являются важными по

результатам анализа нейронной сети (возраст и длительность постменопаузы, индекс массы тела, количество родов в анамнезе, концентрация креатинина и глюкозы в крови, число баллов при УЗИ, концентрация онкомаркеров СА-125 и HE-4, результат ROMA) [8; 36; 177].

Несмотря на значительный арсенал методов, применяющихся для прогнозирования характера ООЯ, сведения об их эффективности противоречивы.

**Цель исследования:** определить наиболее эффективные методы прогнозирования характера объёмных образований яичников на этапе предоперационного обследования.

**Задачи исследования:**

1. Изучить частоту выявления и морфологию объёмных образований яичников среди пациенток стационаров негинекологического профиля на основании ретроспективного анализа протоколов патологоанатомического исследования.

2. Провести сравнительный анализ информативности современных методов прогнозирования характера объёмных образований яичников, сочетающих данные иммунологических и лучевых методов исследования (RMI, ROMA, СРН-I).

3. Разработать новый метод прогнозирования характера объёмных образований яичников.

4. Определить прогностический метод, наиболее эффективный для разделения пациенток с эндометриоидными кистами и со злокачественными опухолями яичников.

5. Выявить ассоциации полиморфных вариантов гена WFDC2 с развитием доброкачественных и злокачественных объёмных образований яичников.

**Научная новизна.** В рамках исследования проведено комплексное изучение и дана сравнительная оценка диагностической ценности методов, применяющихся в настоящее время для определения вероятности малигнизации при обследовании пациенток с ООЯ на этапе предоперационного обследования.

Оценена эффективность индекса Копенгагена как предиктора наличия злокачественного процесса на российской популяции больных с ООЯ.

На основании результатов проведенного исследования разработан «модифицированный» индекс малигнизации, продемонстрировавший высокие показатели чувствительности и специфичности. Таким образом, в ходе выполнения диссертационной работы получен результат интеллектуальной деятельности, способный к правовой охране, подана заявка на выдачу патента на изобретение (№ 2018116904 от 08.05.18).

Показана высокая специфичность «модифицированного» индекса малигнизации и индекса Копенгагена в формировании групп риска по наличию ЗОЯ среди пациенток с

ложноположительными результатами определения уровня СА-125 и подозрением на эндометриодные кисты яичников.

Впервые изучена ассоциация полиморфных вариантов гена WFDC2 с развитием ООЯ и уровнем опухолевого маркера HE-4 в сыворотке крови.

**Теоретическая и практическая значимость исследования.** Среди существующих методов, позволяющих прогнозировать характер ООЯ на этапе предоперационного обследования, индекс малигнизации RMI показал наибольшую эффективность.

Разработанный в ходе исследования «модифицированный» индекс малигнизации яичников показал более высокую значимость в сравнении с имеющимися в настоящее время прогностическими методами и рекомендуется для внедрения в широкую клиническую практику в качестве критерия формирования групп риска по РЯ, что позволит оптимизировать тактику ведения больных.

Выявленные в ходе исследования ассоциации полиморфных вариантов (rs2239533 и rs2072956) гена, кодирующего опухолевый маркер HE-4, с развитием ООЯ, могут послужить основой для дальнейших, более масштабных исследований, посвященных полиморфизму гена WFDC2. При подтверждении полученных данных на расширенной выборке пациенток, существует вероятность формирования групп риска по развитию ЗОЯ путем определения полиморфных вариантов гена WFDC2 еще до этапа обнаружения ООЯ.

**Методология и методы исследования.** Для достижения поставленной цели и решения задач проведено комбинированное (ретроспективное и проспективное) исследование. На этапе ретроспективного исследования были изучены протоколы патологоанатомических вскрытий пациенток, умерших в стационарах негинекологического профиля, для определения частоты выявления доброкачественных и злокачественных объёмных образований яичников. На этапе проспективного исследования проанализированы показатели диагностической значимости опухолевых маркеров и комплексных методов, применяющихся для прогнозирования характера объёмных образований яичников на этапе предоперационного обследования. Кроме того, у пациенток с объёмными образованиями яичников и у группы здоровых женщин определены генотипы по полиморфным вариантам rs2239533 и rs2072956 гена WFDC2, изучены связи генотипов с развитием и характером объёмных образований яичников, уровнем HE-4 в сыворотке крови. Статистическая обработка полученных данных выполнялась с использованием пакета программы SPSS (Version20).

**Степень достоверности.** Подтверждается достаточным количеством наблюдений, методами исследования, соответствующими поставленным в работе целям и задачам. Обработка информации выполнена с использованием современных методов статистического

анализа. Сформулированные в диссертации научные положения и выводы подкреплены фактическими данными.

#### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. По данным анализа протоколов аутопсий пациенток с объёмными образованиями яичников, смерть которых наступила в стационарах негинекологического профиля, у каждой шестой женщины в постменопаузе образование в яичнике являлось злокачественным.
2. Индекс малигнизации RMI продемонстрировал наибольшую эффективность в прогнозировании характера объёмных образований яичников.
3. Замена СА-125 на более специфичный опухолевый маркер HE-4 в формуле расчёта RMI повышает точность прогноза характера объёмных образований яичников.
4. «Модифицированный» индекс малигнизации и индекс Копенгагена наиболее эффективны в целях разделения пациенток с эндометриоидными кистами и со злокачественными опухолями яичников.

**Внедрение и апробация работы.** Результаты исследования используются в учебном процессе на кафедре акушерства и гинекологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России) по теме «Онкогинекология».

Основные положения диссертационной работы были доложены и обсуждены на XVIII и XIX межрегиональных научно-практических конференциях «Амбулаторно-поликлиническая помощь в акушерстве и гинекологии» в рамках дискуссионного клуба молодых ученых (Томск, 2015–2016); XX и XXI межрегиональных научно-практических конференциях «Актуальные вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии» (Томск, 2017–2018); XXIV Всероссийском конгрессе с международным участием и специализированной выставочной композицией «Амбулаторно-поликлиническая помощь в эпицентре женского здоровья» (Москва, 2018); XXII Международной научно-практической конференции «Доказанное и сомнительное в акушерстве и гинекологии» в рамках конкурса молодых ученых на английском языке (Кемерово, 2018); 25-th Annual Scientific Meeting of Middle East Fertility Society (Beirut, Lebanon 2018); II и III Национальных научно-образовательных конгрессах «Онкологические проблемы от менархе до постменопаузы» (Москва, 2018–2019).

**Личный вклад автора в работу.** Анализ данных литературы по теме диссертации, планирование исследования, формулировка цели, задач исследования проводились лично автором. Проведена работа по анализу протоколов аутопсий на этапе ретроспективного исследования, осуществлен набор пациенток для группы проспективного исследования, анализ



клинических и лабораторно-инструментальных данных, выделение ДНК из цельной крови и проведение ПЦР «в реальном времени» для детекции полиморфизмов гена WFDC2. Статистическая обработка данных, оформление публикаций и написание диссертационной работы выполнены лично автором.

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 8 научных работ, в том числе 6 статей в изданиях, которые включены в перечень российских рецензируемых научных журналов, рекомендованных Президиумом ВАК для опубликования результатов диссертаций на соискание учёных степеней доктора и кандидата наук.

**Объём и структура работы.** Диссертация изложена на 124 страницах машинописного текста, содержит 16 таблиц и 15 рисунков. Диссертация состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы, включающего 197 источников (69 на русском языке и 128 на английском языке), и приложений.

## ГЛАВА 1

# ИСТОРИЯ И СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ И ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ХАРАКТЕРА ОБЪЁМНЫХ ОБРАЗОВАНИЙ ЯИЧНИКОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

### 1.1 Начальный этап истории развития дифференциальной диагностики объёмных образований яичников

Арсенал диагностических исследований врачей был очень скудным до начала второй четверти XX века. Выполнение обзорной рентгеноскопии брюшной полости стало доступным в 1925 г. В 1929 г. Виктор Шиллинг опубликовал книгу «Лабораторное исследование крови и его клиническое значение», в которой объяснялась польза использования белых кровяных клеток (лейкоцитов) в проведении дифференциальной диагностики многих заболеваний. Позже появились и другие лабораторные исследования, без которых на сегодняшний день сложно представить себе диагностический процесс: различные анализы крови, клинический анализ мочи, тест на беременность [83].

В середине XX века клинические методы исследования играли основную роль в дифференциальной диагностике ООЯ на этапе предоперационного обследования. Гинекологический осмотр обязательно дополнялся исследованием через прямую кишку, что имело принципиальное значение, так как давало возможность получить важные объективные данные: «симптом шпоры», наличие инфильтрата в параректальной клетчатке, переходящего на кости таза; возможность или невозможность приподнимания нижнего полюса опухоли, расположенного в дугласовом кармане, который при вагинальном исследовании представлялся абсолютно неподвижным. Из лабораторных анализов особый интерес представляло определение скорости оседания эритроцитов – СОЭ (часто увеличивается при злокачественных образованиях), в некоторых случаях – исследование пунктата при асците (возможно обнаружение атипичных клеток после центрифугирования). Клинико-рентгенологическое исследование желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) так же имело большое значение в подозрительных на злокачественную опухоль случаях. В сомнительных ситуациях с диагностической целью было рекомендовано прибегать к пробному чревосечению [33].

## 1.2 Лучевые методы в дифференциальной диагностике объёмных образований яичников

Лучевые методы диагностики позволяют определить характер, расположение патологического процесса и объём поражения, что, безусловно, учитывается при выборе рациональной тактики ведения пациенток [38]. На современном этапе для дифференциальной диагностики ДОЯ и ЗОЯ используется комплекс лучевых методов: ультразвуковое исследование (УЗИ), магнитно-резонансная томография (МРТ), компьютерная томография (КТ), позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ-КТ) [53].

Первое применение ультразвука в клинической практике было описано в 1960-х и 1970-х годах у беременных женщин [33; 83]. С течением времени рабочие характеристики ультразвуковых визуализационных методик совершенствовались, классы аппаратов для УЗИ повышались, накапливались клинические данные, метод стал широко применяться специалистами различных областей медицины.

Некоторые авторы считают эхографическую картину ЗОЯ очень разнообразной, требующей детальной систематизации [11; 150]. Но С. Cohen и Т. Jennings (1994) высказывали мнение о том, что УЗИ можно использовать в качестве скрининга для выявления РЯ [11]. В.Н. Демидов, Б.И. Зыкин (1990) так же считали, что при помощи сонографии в 70 – 80 % случаев возможна постановка диагноза РЯ. В качестве дифференциальных критериев ДОЯ и ЗОЯ некоторыми авторами были предложены следующие характеристики: большой размер образования яичника, неправильная форма и неровный контур. Однако по этим признакам не было получено достоверных отличий ДОЯ от ЗОЯ [11]. По данным М.В. Буланова, неправильную форму имели 33,3 % ДОЯ и 67,2 % ЗОЯ; неровный контур – 49,4 % и 86 % соответственно, что свидетельствовало о том, что вышеназванные критерии не являлись надежными [6; 7]. Результаты оценки внутренней эхоструктуры образования также являются неоднозначными. R. Osmer с соавторами (1998) в своих исследованиях сообщают, что эхографическая картина простой кисты наблюдалась в 35,7 % случаях, обнаруженных в постменопаузе, но при этом каждая десятая «простая киста» (9,6 %) оказывалась ЗОЯ [11].

В 1991 г. А.М. Sassone с соавторами одними из первых была предложена балльная система для дифференциальной диагностики ДОЯ и ЗОЯ при УЗИ с учетом следующих критериев: неровность или наличие папиллярных разрастаний на внутренней стенке образования (1 балл), толщина стенки (2 балла), наличие тонких или толстых перегородок (3 балла), а также тип эхогенности образования (4 балла) [11]. При достижении порогового количества баллов делался вывод о высоком риске малигнизации. Разработанная авторами

система характеризовалась чувствительностью 83 % и специфичностью 100 %, но был выявлен недостаток: методика не позволяла надежно дифференцировать РЯ и дермоидные кисты [11].

Наиболее распространенной и общепринятой шкалой для оценки морфологии ООЯ является разработанная Международной группой по изучению опухолей яичников шкала ЮТА (International Ovarian Tumor Analysis). Она позволяет дифференцировать признаки доброкачественного и злокачественного роста опухоли. Признаками ДОЯ, согласно данной шкале, являются: однокамерные ООЯ, наличие солидного компонента не более 7 мм, наличие акустического затемнения, комплексные многокамерные ООЯ общим размером не более 10 см, отсутствие кровотока в структуре ООЯ. К признакам злокачественного поражения относятся: солидные образования неоднородного строения, наличие асцита, наличие 4 и более папиллярных структур, смешанные ООЯ общим размером более 10 см, наличие признаков кровотока в структуре ООЯ [15; 39; 140; 188]. Используемый метод продемонстрировал чувствительность 93 % при специфичности 90 % [188].

С конца 1990-х годов в России специалисты ультразвуковой диагностики начали применять метод цветного доплеровского картирования (ЦДК) в сочетании с УЗИ для оценки внутриопухолевого кровотока, что позволило добиться существенного улучшения дифференциальной диагностики ДОЯ и ЗОЯ. Метод ЦДК является результатом совмещения двумерной эхографии и традиционной импульсной доплерометрии, обеспечивает отображение доплеровского сигнала кровотока различными цветами в режиме реального времени, позволяет оценить основные параметры кровотока – направление, скорость и характер потока (однородность и турбулентность) одновременно. К. Taylor коллегами были первыми, кто применил этот метод в онкологии. Позднее А. Kirjak было сообщено о выраженных различиях доплерометрических показателей в ДОЯ и ЗОЯ при проведении трансвагинальной цветовой доплерографии [11].

Согласно исследованиям М.Н. Буланова (1999), при ЦДК для ЗОЯ в сравнении с ДОЯ характерно большее количество сосудов в опухоли, наличие цветных локусов в перегородках и солидных папиллярных разрастаниях, преимущественно центральное расположение зон васкуляризации. Скорость кровотока (как артериального, так и венозного) в ЗОЯ выше, чем в ДОЯ (мышечная оболочка во вновь образованных сосудах злокачественных опухолей слабо развита, они хаотично расположены и имеют большое количество анастомозов, что и отличает их от питающих сосудов в ДОЯ). Резистентность артериального кровотока снижается по мере увеличения размера ЗОЯ, уменьшения степени ее дифференцировки, возрастания стадии онкологического процесса [11].

Чувствительность метода УЗИ в дифференциальной диагностике ООЯ повысилась с появлением ЦДК. По мнению В.Н. Демидова (2001), само наличие или отсутствие внутриопухолевого кровотока является наиболее важным диагностическим признаком при разграничении ДОЯ и ЗОЯ: по результатам проведенных исследований, в 97,8 % случаев наличие кровотока свидетельствовало о злокачественном характере ООЯ, а отсутствие кровотока в 75 % случаев о доброкачественном [14]. Однако остаются противоречивыми данные о диагностической ценности числовых пороговых значений пульсационного индекса (PI), индекса резистентности (RI), максимальной систолической скорости кровотока ( $V_s$ ), а также других показателей кровотока, которые, по данным разных авторов, колеблются в широких пределах: PI – от 0,7 до 1,0; RI – от 0,4 до 0,6;  $V_s$  – от 10 до 16 см/с [14]. По данным F. Hossain (2010), точность PI в дифференциальной диагностике опухолей яичника составила 63,3 % [168]. Продолжая поиск пороговых значений RI, М.Н. Буланов (2010) опубликовал показатели диагностической значимости изолированного критерия RI: значение этого показателя 0,4 имеет чувствительность 67,2 % при специфичности 96,3 %, а значение 0,46 – чувствительность 85,9 % и специфичность 93,8 % [6]. Обнаружение локусов кровеносных сосудов в папиллярных разрастаниях, перегородках, в солидном компоненте опухоли является важным в дифференциальной диагностике ООЯ и по мнению ряда других исследователей, в то время как количественные показатели не играют решающей роли [55; 80; 140].

Ранние результаты применения ЦДК показали высокую чувствительность (96 %) и специфичность (95 %) при выявлении злокачественного поражения яичников. Однако при последующем изучении был обнаружен большой разброс этих данных: чувствительность 18 – 100 %, специфичность 46 – 98 % [11]. По данным S. Guertiero и коллег (2010), применение ЦДК в дифференциальной диагностике ДОЯ и ЗОЯ повышает точность обычной серошкальной эхографии. По результатам их исследования, специфичность УЗИ в сочетании с ЦДК выше, чем отдельно УЗИ (94 и 89 % соответственно), но с близкими показателями чувствительности (95 и 98 % соответственно) [192]. По данным других авторов, УЗИ в сочетании с ЦДК обладает чувствительностью 88–100 %, но специфичность колеблется в широких пределах – от 39 до 89 %, что обусловлено высокой зависимостью от опыта оператора, выполняющего исследование [50].

М.Н. Булановым (2014) была предложена балльная шкала для дифференциальной диагностики ДОЯ и ЗОЯ при УЗИ, учитывающая эхогенность ООЯ, толщину перегородок, размеры папиллярных включений и солидного компонента, характер распределения и количественные показатели внутриопухолевого кровотока. Сумма баллов оценивалась

следующим образом: 8 и более баллов – высокий риск ЗОЯ; менее 8 баллов – низкий риск ЗОЯ. Прогностическая ценность разработанной шкалы, по данным автора, превышает 90 % [6; 8].

В настоящее время помимо ЦДК с кодированием доплеровского сдвига частот, существует энергетический доплер (ЭДК), в основе которого находится кодирование площади (количество частиц, проходящих за единицу времени через площадь поперечного среза сосуда) [11]. Благодаря режиму ЭДК на современных аппаратах появилась возможность визуализировать кровотоки в мельчайших сосудах вплоть до системы микроциркуляторного русла, невидимых при сканировании в В-режиме [22]. Исследование характера васкуляризации ООЯ при ЦДК и ЭДК открывает большую перспективу в неинвазивной дифференциальной диагностике ДОЯ и ЗОЯ [11; 192]. Визуализация сосудов, по данным ЦДК, возможна в 23–47 % ДОЯ и в 95–98 % ЗОЯ. При этом артериальный кровоток регистрируется в 69 % случаев при доброкачественных и в 100 % случаев при злокачественных опухолях; венозный кровоток – в 54 % и 73 % случаев соответственно. Применение ЭДК увеличивает частоту визуализации сосудов преимущественно за счет венозных [7].

За последнее десятилетие ультразвуковая диагностика была дополнена рядом новых методов, базирующихся на различных физических закономерностях. Высокотехнологичные ультразвуковые методики и 3D-визуализация позволяют получать дополнительную топографическую информацию о локализации ООЯ, сопоставимую с данными МРТ [53]. Применяя метод эластографии, можно получать данные о плотности и сжимаемости исследуемых органов в реальном времени. УЗИ вышло на качественно новый уровень – так называемой ультразвуковой «пальпации». Результаты оценки тканевой плотности отображаются в виде наложения сигналов цветовой карты от красного, желтого и зеленого (эластичные) до синего (несжимаемые) на «обычную» ультразвуковую картину. В качестве показателя злокачественности рассматривается высокая плотность и жесткость ООЯ [53]. Большое значение метод соноэластографии может иметь при определении плотности стенок, обнаружении папиллярных разрастаний, оценки характера содержимого (серозное, муцинозное, геморрагическое) ООЯ, а также уточнения локальной распространенности опухолевого процесса [28]. Помимо этого, с помощью соноэластографии можно количественно оценить степень сжимаемости тканей с помощью коэффициента деформации. На различных этапах изучения возможностей соноэластографии установлено, что ЗОЯ – высокоплотное образование, характеризующееся определенным типом эластограмм, в то время как ДОЯ картируются отлично от рака [53].

В исследовании, проведенном в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Российский научный центр рентгенодиагностики» Министерства здравоохранения Российской

Федерации под руководством профессора Л.А. Ашрафяна (2012), были выделены следующие типы соноэластограмм: при неизменных яичниках и ДОЯ с низкими показателями плотности ткани – равномерное синее окрашивание, при ЗОЯ с преобладанием высоких показателей плотности ткани в солидном компоненте – смешанное хаотичное окрашивание преимущественно сине-желто-красного цвета. Учеными был сделан вывод о целесообразности использования данной методики в качестве дополнительной на заключительном этапе комплексного УЗИ с обязательным учетом данных В-режима, доплерографии, 3D-ангиографии, а также о необходимости обязательного соблюдения методических рекомендаций по настройке режима этого метода [10].

В.Е. Гажоной и ее коллегами (2013) была установлена высокая чувствительность соноэластографии в дифференциальной диагностике ДОЯ и ЗОЯ. По данным, полученным в результате проведенного ими исследования, ЗОЯ в 96 % случаев картировались стабильно плотно и характеризовались значениями коэффициента жесткости более 4,3, в то время как ДОЯ в 92,5 % случаев картировались эластично, коэффициент жесткости не превышал 4,3 ( $p < 0,005$ ). Применение соноэластографии достоверно повышало чувствительность УЗИ в дифференциальной диагностике ДОЯ и ЗОЯ с 63 до 96 %, специфичность – с 91 до 99 % [53].

Несмотря на многочисленные исследования, в которых показана высокая информативность УЗИ в дифференциальной диагностике ДОЯ и ЗОЯ, имеются данные и о серьезных ошибках, допускаемых при его применении. Так, структура однокамерных и многокамерных ООЯ трактуется неправильно в 53,8 % наблюдений, а признаки сосудистой сети с низкими значениями RI, являющиеся косвенным признаком малигнизации, – практически в 100 % случаях [49]. По данным исследования ученых из Румынии (2018), диагноз, поставленный пациенткам с ООЯ при УЗИ ОМТ, был подтвержден гистологически у половины участниц исследования [97].

В конце 60-х – начале 70-х годов прошлого века клиническую практику вошли новые технологии – компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) [83]. КТ оказалась ценным методом в дифференциальной диагностике ООЯ (чувствительность / специфичность – 100 % / 92,5 %) [29]. Преимуществом КТ перед УЗИ является то, что изучаемые структуры не накладываются друг на друга, КТ дает возможность дифференцировать изображения отдельных органов и тканей между собой по коэффициенту плотности, имеется возможность визуализировать опухоли размерами 0,5–1,0 см. Серийное исследование патологического очага в разных плоскостях позволяет выявить его распространение за пределы капсулы органа, что в сочетании с такими признаками как неоднородная плотность, гиперваскуляризация, наличие асцита и увеличение лимфатических

узлов, служит важным критерием злокачественного процесса [5]. В связи с высокой себестоимостью и лучевой нагрузкой на пациента, широкого применения в клинической практике метод не нашел. КТ с контрастным усилением является основным лучевым методом, применяемым для стадирования и первичной оценки резектабельности при ЗОЯ [50].

Более совершенным методом лучевой диагностики является МРТ, которая повышает точность диагноза ЗОЯ до 97–98 % [9; 27]. Высокая мягкотканная разрешающая способность МРТ позволяет достоверно определить характер патологического процесса, его локализацию, объём поражения, выявить сопутствующие изменения, диагностика которых с помощью других исследований затруднена [17]. В связи с высокой пространственной разрешающей способностью МРТ появилась возможность проведения четкой дифференциальной диагностики между ДОЯ и ЗОЯ, установления степени инвазии при злокачественном процессе в структуру самого органа, а также в окружающие ткани и регионарные лимфатические узлы. Эти данные позволяют выявить ЗОЯ на ранних этапах развития, а также установить стадию процесса по международной классификации TNM (tumor, nodus, metastasis) благодаря специфическим сигналам от пораженных участков самого органа и регионарных метастазов, при этом без ионизирующего излучения [9; 17; 27]. Чувствительность МРТ без контрастирования в дифференциальной диагностике ДОЯ и ЗОЯ составляет 70–82 % при специфичности 87–98 %, МРТ с внутривенным контрастированием – 77–84 % и 94–99 % соответственно [9; 27; 49; 50]. В настоящее время МРТ является наиболее рациональным лучевым методом дифференциальной диагностики ДОЯ и ЗОЯ [17; 50].

Сочетанное применение УЗИ и МРТ повышает достоверность дифференциальной диагностики ООЯ до 97–98 % [32]. Однако рутинное использование КТ и МРТ ограничено высокой стоимостью методов [157].

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) – радионуклидный метод диагностики с использованием радиоизотопов, ядра которых при каждом акте радиоактивного распада испускают позитроны (несколько гамма-квантов). Данный метод диагностики основан на способности радиоактивного изотопа метаболизироваться в биологических тканях [27]. ПЭТ в диагностике ЗОЯ обладает чувствительностью 93 % и специфичностью 80 % [9; 27]. Но на сегодняшний день не существует единого мнения относительно обоснованности применения ПЭТ с целью дифференциальной диагностики ДОЯ и ЗОЯ [9]. ПЭТ обладает высокой специфичностью в стадировании верифицированных ЗОЯ, точностью в выявлении инвазии в окружающие структуры, рецидива опухолевого процесса, наличия не только регионарных, но и отдаленных метастазов по всему телу больного, играя важную роль при выборе тактики ведения пациентов [23; 165]. Однако, согласно исследованиям зарубежных авторов, высока



частота ложноположительных результатов у женщин при состояниях и заболеваниях (овуляции, воспалительных процессах, эндометриозе и других), при которых происходит накопление радиофармацевтических препаратов клетками, не вовлеченными в раковый процесс, что затрудняет диагностику [45; 50].

Несмотря на то, что, применяя вышеописанные методы, стало возможным определение состояния органов малого таза пациентки, наличия и структуры ООЯ, оценка кровотока (при ЦДК) и накопления контрастного вещества (при КТ, ПЭТ и МРТ), что может косвенно указать на характер ООЯ, важное значение в определении вероятности наличия злокачественного процесса имеет иммунологическое исследование [58], которое вошло в практику гинекологов в 1960-х годах, когда были открыты и охарактеризованы первые опухолевые маркеры (ОМ) [56; 58]. Результаты оценки клинической значимости этих веществ дали надежду на разработку неинвазивных диагностических методов в гинекологии и онкологии.

Алгоритм, включающий клинический осмотр, лучевые методы визуализации и иммунологический метод (определение уровня ОМ в сыворотке крови) предложен обществом онкологов-гинекологов (Society of Gynecologic Oncology, SGO) и Американской коллегией акушеров и гинекологов (American College of Obstetricians and Gynecologists, ACOG) в качестве международного стандарта диагностики ЗОЯ [99; 129].

### **1.3 Иммунологические и комплексные методы оценки риска малигнизации при обследовании пациенток с объёмными образованиями яичников**

В 1963 г. Г.И. Абелев в период изучения белкового состава гепатоцитов (нормальных и злокачественных) мышей выделил из злокачественных клеток печени альфа-фетопротеин (АФП), который стал одним из первых серологических маркеров, вошедших в широкую клиническую практику. Работая с экспериментальными и спонтанными образцами, ученые обнаружили, что вырабатываемые злокачественными опухолями антигены идентичны эмбриональным антигенам человека [25; 58]. Затем было установлено, что кроме специфических и эмбриональных антигенов, в сыворотке крови онкологических больных можно обнаружить гормоны, ферменты и белки, которые являются продуктами обмена и распада опухолей, причем имела место зависимость степени экспрессии этих веществ от гистологического варианта и степени распространенности злокачественной опухоли. После АФП был открыт раково-эмбриональный антиген (РЭА). Выяснилось, что разные антигены продуцируются разными гистотипами опухолей. Соотнесение полученных данных о концентрации ОМ в сыворотке крови больных с результатами клинико-морфологических

исследований привели к внедрению в клиническую медицину методов специфической иммунодиагностики [25; 58].

На самом деле, первый ОМ был выявлен еще в конце XIX века. В 1845 г. английские врачи W. Macintyre и T. Watson обнаружили в моче пациента (как теперь понятно – больного миеломой) повышенное содержание термолабильного белка, описанного как «гидратированный оксид альбумина», который впоследствии был назван по имени третьего участника исследования – Бенс-Джонса (H. Bence Jones) [59]. Следующий ОМ – хорионический гонадотропин (ХГЧ) был описан в 1920 г. Т. Хироэ и охарактеризован С. Асхейм в 1928 г. как гормон. Только во второй половине прошлого века ХГЧ стал использоваться в качестве ОМ хориокарциномы и герминогенных ЗОЯ [59].

Опухолевыми маркерами называют вещества, обычно белки или их части, которые производятся самой опухолью или организмом в ответ на ее развитие и которые можно аналитически выявить в сыворотке, моче или других жидкостях и тканях организма [46]. На сегодняшний день описано более 200 ОМ, но широко применяются к клинической практике не более 20–25 из них [111].

Основными методами определения ОМ в сыворотке крови, плазме или моче являются иммуноферментный, хемилюминисцентный и радиоиммунологический. Диагностическую значимость ОМ определяют его чувствительность (процент результатов, которые являются истинно положительными в присутствии данной злокачественной опухоли) и специфичность (процент здоровых лиц и больных с доброкачественными новообразованиями, у которых тест дает отрицательный результат). «Идеальным» ОМ считается при 100 % чувствительности и специфичности, но подобного вещества до сих пор не найдено. Применяемые ОМ зачастую дают ложноположительные результаты – повышаются при доброкачественных и воспалительных заболеваниях, некоторых физиологических состояниях (реже и в меньших концентрациях в сравнении с онкологическими процессами). Дискриминационный уровень (ДУ) – третья характеристика ОМ – допускаемая верхняя граница концентраций белка у здоровых лиц. Для того чтобы вещество удовлетворяло требованиям ОМ, его чувствительность должна быть более 50 %, а специфичность превышать 90 % при выбранном ДУ [48]. Диапазон концентраций ОМ, в который попадают уровни, характерные как для пациенток с доброкачественными заболеваниями, так и для онкологических больных, обозначается понятием «серая зона» (переходная зона, «зона онкологического риска»), дифференциальная лабораторная диагностика «по маркеру» в этой зоне затруднена [56; 62].

Для многих ОМ в ходе исследований была показана стадиезависимость различной степени выраженности – более высокие концентрации маркеров при распространенных стадиях

процесса в сравнении с начальными. Выраженная у многих маркера стадиезависимость дает основание предположить возможность уточнения клинической стадии опухолевого процесса по уровню соответствующего ОМ на старте лечения и выявления больных с повышенным риском развития рецидива заболевания [59].

Единой общепринятой классификации ОМ до настоящего времени нет, их делят в соответствии с тканевой или органной принадлежностью, химической природой, происхождением и функциональными характеристиками. Можно выделить четыре вида ОМ в зависимости от их происхождения: плацентарные антигены (b-ХГЧ), онкофетальные антигены (a-фетопротеин, РЭА), метаболические маркеры (b2-микрोगлобулин, нейронспецифическая енолаза) и антигены, ассоциированные с мембранами опухолевых клеток, которые имеют наибольшее значение в диагностике ЗОЯ (среди них ведущая роль принадлежит опухолевому антигену – 125 (СА-125)) [35].

Опухолевый маркер СА-125 (Cancer Antigen 125, MUC16) был открыт В.С. Bast с коллегами в 1981 г., после чего диагностика РЯ перешла на новый уровень [58]. СА-125 – гликопротеин с молекулярной массой около 200 кДа, эпитоп высокомолекулярного муцина. Источником СА-125 является эпителий серозных оболочек плода, у взрослых источником служит мезотелий брюшной и плевральной полостей, перикард, эндометрий, эпителий маточных труб и эндоцервикс. Функции СА-125 на сегодняшний день еще не изучены до конца. Существуют предположения, что СА-125 – многофункциональная молекула. В ранее опубликованных исследованиях было показано, что СА-125 играет роль в формировании антиадгезивного барьера на поверхностях эпителия различных органов и систем, защищая поверхности верхнего респираторного тракта, глаза, мезотелиальную выстилку полостей тела [59]. Кроме того, имеются данные о способности последовательности аминокислот внутри цитоплазматического домена молекулы связываться с компонентами цитоскелета (белками семейства мезин, эрзин, радиксин), что способствует формированию структуры клеточных мембран благодаря закреплению муцина на поверхности клеток эпителия. Также установлено, что СА-125 служит барьером для адгезии трофобласта на эндометрии в нерцепторной фазе [25; 154]. СА-125 играет одну из основных ролей в образовании имплантационных метастазов при РЯ путем «связывания» клеток опухоли с молекулами мезотелина на клетках мезотелия брюшины; СА-125 может связываться с галектином-1 – белком, способным модулировать иммунные реакции, а также ингибировать формирование контакта между клетками злокачественной опухоли и натуральными киллерами, таким образом, опосредованно ослабляя противоопухолевый иммунный ответ [25; 155].

СА-125 – основной ОМ, используемый для дифференциальной диагностики ДОЯ и ЗОЯ, мониторинга и контроля эффективности лечения РЯ [64; 72; 189]. Но специфичность СА-125 не высока: уровень СА-125 часто повышается при миоме матки, эндометриозе, опухолях ЖКТ, остром панкреатите и циррозе печени, раке молочных желез [25; 86]. У женщин репродуктивного возраста концентрация СА-125 может меняться в течение менструального цикла. Дискриминационный уровень СА-125 составляет 35 Ед/мл. Чувствительность определения уровня СА-125 зависит от гистологического типа опухоли и от стадии, варьируя в широких пределах – от 31 до 95 % [58; 65]. Диагностическая чувствительность СА-125 для РЯ серозного типа составляет от 42 % (I–II стадии) до практически 100 % (IV стадия) [42]. Показано, что уровень СА-125 превышает пороговые значения у 55 % больных при размерах опухоли менее 10 мм, у 80 % больных – 10–50 мм и у 92 % больных – более 50 мм. Наряду с этим, концентрация СА-125 может достичь 10000–20000 Ед/мл при малых размерах первичной опухоли, что отмечается при наличии асцита и метастазов по брюшине, которая становится дополнительным источником секреции антигена [58]. На I стадии РЯ уровень СА-125 повышается менее чем в 50 % случаев; более редкое повышение уровня ОМ отмечено при светлоклеточных (40 %), эндометриоидных (30–60 %) и муцинозных (32 %) аденокарциномах [25].

По результатам мета-анализа, проведенного J. Dodge [170], общая эффективность СА-125 в диагностике РЯ имеет чувствительность 78 % и специфичность 78 %. У пациенток пременопаузального периода чувствительность СА-125 составляет 50–74 % при специфичности 69–78 %. Для больных в постменопаузе характерны более высокие показатели: 69–87 % и 81–93 % соответственно [35]. В силу вышесказанного, ряд авторов считает более целесообразным определение уровня СА-125 у пациенток постменопаузального периода и у женщин до наступления менопаузы с высоким риском РЯ (нерожавшие, подвергшиеся неоднократной стимуляции яичников, имеющие мутации генов BRCA1 и BRCA2) [58; 157].

Европейской экспертной группой ОМ СА-125 был рекомендован в качестве прогностического фактора при РЯ. С высоким уровнем доказательности было показано, что больные с СА-125 менее 65 Ед/мл имеют достоверно лучшую пятилетнюю выживаемость по сравнению с пациентами с уровнем СА-125 более 65 Ед/мл [25; 86].

По мнению S. Skates (1995), оценка динамики уровня СА-125 во времени (более чем одно определение), позволит улучшить выявление пациенток с высоким риском РЯ [52]. В ходе одного из мультимодальных скрининговых исследований, проведенных в Англии, было отмечено, что уровень СА-125 у здоровых женщин не имеет тенденции к росту во времени, тогда как у заболевших впоследствии РЯ в ретроспективном анализе было установлено, что

уровень ОМ монотонно возрастал в течение 1,5–3 лет в период, предшествовавший клиническому проявлению болезни [153]. Существуют методики определения СА-125 в динамике: алгоритмы ROC (Risk of Ovarian Cancer Algorithm, ROCA) и РЕВ (Parametric Empirical Bayes) [56]. ROC-алгоритм основан на определении исходной базовой концентрации СА-125, и при ее повышении в геометрической прогрессии позволяет с высокой вероятностью идентифицировать ЗОЯ на доклиническом этапе или ранней стадии. В ходе ROC-анализа индивидуальный профиль уровня СА-125 каждой пациентки сравнивается с образцами динамических кривых, характерных как для случаев РЯ, так и для профилей ОМ у здоровых женщин [56; 153]. Согласно ранее опубликованным данным U. Menon (2005), которым было проведено проспективное рандомизированное исследование с участием 13582 женщин старше 50 лет, ROCA характеризовался специфичностью 99,8 % и положительным предсказательным значением (ППЗ) 19 % [56]. При ретроспективном изучении 33621 образца сыворотки крови от 9233 женщин с использованием ROC-анализа для оценки уровня СА-125 в динамике, была достигнута чувствительность предклинического выявления РЯ, равная 86 %, превышавшая чувствительность при однократном измерении СА-125 (62 %) [52].

РЕВ-алгоритм основан на теореме Байеса, для вычисления индивидуального риска учитывает все предшествующие измерения ОМ, присваивая субъекту его нижнее пороговое значение и используя эти данные для обнаружения патологического повышения. Результаты анализа применения РЕВ- и ROC-алгоритмов превосходят показатели прогностической значимости СА-125 при однократном измерении [56]. Таким образом, при проведении исследований, направленных на выявление ЗОЯ, важно учитывать не только абсолютное значение СА-125, но в ряде случаев и динамику его изменения (у некоторых обследуемых даже в пределах традиционной «нормы» – 35 Ед/мл). Такой подход может повысить чувствительность и специфичность СА-125 в дифференциальной диагностике ООЯ.

В 2017 г. было проведено исследование с целью определения эффективности в дифференциальной диагностике ДОЯ и ЗОЯ сочетанного определения СА-125 и С-реактивного белка (СРБ) с учетом менопаузального статуса больных (OVS – Ovarian Score). Опухолевый маркер СА-125 характеризовался большим значением площади под ROC-кривой, чем СРБ и OVS (0,86; 0,73 и 0,79 соответственно). Однако диагностическая значимость OVS и СРБ превосходила таковой показатель для СА-125 при разделении пациенток с пограничными опухолями яичников и РЯ на поздних стадиях [171].

Появление ОМ СА-125 и совершенствование методов УЗИ породило надежды на создание скринингового алгоритма обследования пациентов с ООЯ, при котором большая часть случаев РЯ может быть выявлена на ранних стадиях [52; 56]. Считается, что скрининговый тест

для ранней диагностики РЯ должен иметь чувствительность более 75 % при очень высокой специфичности – более 99,6 %. Трансвагинальное УЗИ и СА-125 по отдельности не обладают такими характеристиками, но их последовательное применение (УЗИ только при повышенном уровне СА-125) теоретически позволяет достичь желаемой диагностической точности [52; 86]. Для подтверждения этих данных были проведены крупные рандомизированные испытания: американское PLCO (Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Randomized Controlled Trial) и британское UKCTOCS (United Kingdom Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening) [52; 78; 115; 126; 160; 164].

ROC-алгоритм был опробован в британском испытании UKCTOCS, которое включало 202638 женщин в возрасте 50–74 лет из 13 клиник Великобритании, которых разделили на 3 группы (I – ежегодное трансвагинальное УЗИ и определение СА-125, II – только ежегодное УЗИ и III – группа контроля) в соотношении 1:1:2 [52; 160; 164]. Медиана наблюдения на 2011 г. составляла 11,1 лет, набор пациентов проходил в 2001–2005 гг. Тактика ведения больных определялась в соответствии с анализом ROC-алгоритма – инвазивная диагностика или более ранний контроль. Число случаев выявления ЗОЯ составило 338 в I группе (УЗИ и СА-125) против 314 в группе только УЗИ и 630 в группе контроля. Число женщин, умерших от РЯ, составило соответственно 148 (0,29 % от числа включенных в группу), 154 (0,3 %) и 347 (0,34 %). Снижение риска смерти от РЯ в течение 14 лет составило 15 % для I группы ( $p=0,1$ ) и 11 % для II группы ( $p=0,21$ ) что не являлось статистически значимым [160]. Дополнительный анализ данных UKCTOCS показал, что для группы УЗИ и СА-125 снижение смертности в первые 7 лет составило 8 %, но достигло 23 % в следующие 7 лет ( $p < 0,05$ ). Кроме того, был проведен запланированный анализ с исключением исходных случаев РЯ, который также показал достоверное снижение смертности на 20 % ( $p=0,021$ ) в I группе. Заключительный анализ результатов UKCTOCS ожидается в 2019 г. Опубликованные результаты были далеко неоднозначно восприняты научной общественностью [52; 86; 156; 161; 164]. Негативную оценку получила также финансовая заинтересованность авторов, являющихся держателями патента на испытываемый алгоритм [52; 185].

В части испытания PLCO, посвященной ЗОЯ, 78216 женщин из 10 клиник США в возрасте 55–74 лет, включенные в исследование с 1993 по 2001 гг., были разделены на 2 группы: группу скрининга, включавшего ежегодное трансвагинальное УЗИ (в течение 4 лет) и определение СА-125 (в течение 6 лет), и группу контроля. К моменту окончательного анализа в 2016 г. все женщины были прослежены не менее 15 лет [52; 126]. Было зарегистрировано 243 случая РЯ в группе скрининга и 218 случаев в группе контроля. Пятилетняя выживаемость составила 47,4 % в группе скрининга против 36 % в группе контроля, однако к 10 годам

результаты практически сравнялись (31,3 % против 27,1 %), и в целом различия не были статистически значимы ( $p=0,16$ ) [52; 126]. В процессе скрининга было получено 3285 ложноположительных результатов, по поводу которых выполнено 1080 хирургических вмешательств с 163 осложнениями [115]. Зарегистрировано 187 случаев смерти от РЯ в группе скрининга и 176 – в группе контроля. Относительный риск составил 1,06 и не отличался в периоды 0–7 лет (1,04), 7–14 лет (1,06) и более 14 лет (1,09). Относительный риск для общей смертности составил 1,01. Таким образом, результат испытания оказался отрицательным [52; 126]. Кроме того, команда проекта PLCO пришла к выводу о том, что скрининговый подход, включающий СА-125 и трансвагинальное УЗИ, не уменьшает специфическую смертность по сравнению с контрольной группой, а приводит к увеличению инвазивных медицинских вмешательств и связанных с ними осложнений [115].

С целью повышения диагностической значимости СА-125 были разработаны комплексные диагностические системы, наибольшее распространение получили RMI (Risk of Malignancy Index – индекс малигнизации) и ROMA (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm – алгоритм определения риска злокачественного процесса в яичниках) [35].

Для количественной оценки риска малигнизации ООЯ, доктор I. Jacobs в 1990 г. разработал RMI, основанный на данных УЗИ ОМТ, менопаузальном статусе и концентрации СА-125 в сыворотке крови [77]. При расчёте RMI учитывались следующие показатели:

А – менопаузальный статус пациентки (женщинам пременопаузального периода (т.е. до наступления менопаузы) присваивался 1 балл, больным в постменопаузе – 3 балла);

В – наличие ультразвуковых признаков (многокамерность ООЯ, наличие солидного компонента, двустороннее поражение, наличие жидкости в брюшной полости и метастазов). При отсутствии перечисленных ультразвуковых признаков пациентке присваивалось 0 баллов, при наличии одного из них – 1 балл, если определяется 2 и более признака – 3 балла;

С – концентрация СА-125 в сыворотке крови (Ед/мл).

Формула для расчёта индекса малигнизации ООЯ выглядит следующим образом:

$RMI = A \times B \times C$ , то есть индекс определяется путем умножения баллов выделенных показателей. При цифре индекса более 200, можно подозревать злокачественный характер ООЯ (с чувствительностью 85 %, специфичностью 97 %) [77].

В 1996 г. формула RMI была усовершенствована доктором S. Tingulstad (RMI 2). При расчёте модернизированной формулы RMI, пациенткам в постменопаузе присваивается 4 балла, при отсутствии или наличии одного ультразвукового признака присваивается 1 балл, при наличии от двух до пяти признаков – 4 балла. После чего все баллы перемножаются между собой и показателем ОМ СА-125 [121]. Это и будет усовершенствованным индексом

малигнизации RMI 2, более точным, специфичным и обладающим большим процентом прогностической ценности. Чувствительность RMI 2 составляет 71–88 %, специфичность 74–97 % [58].

Всего было разработано четыре модификации RMI, в которых оцениваемым параметрам придавалась разная значимость. Учеными из разных стран проводились исследования с целью определения наиболее прогностически ценной модификации RMI в определении вероятности наличия ЗОЯ [39; 107; 121]. Опираясь на ранее опубликованные данные, можно сказать, что RMI 2 является наиболее значимым в прогнозировании характера ООЯ на этапе предоперационного обследования [39; 121]. Согласно систематическому обзору, в который вошли 109 исследований различных вариантов RMI и 79 исследований с использованием других диагностических систем, наибольшую диагностическую ценность имел RMI 2 [189]. В настоящее время в большинстве исследований, посвященных индексу малигнизации, используется формула расчёта именно RMI 2 (зачастую, опуская цифру в названии). В проведенном нами исследовании так же использовалась формула RMI, предложенная S. Tingulstad [121].

Преимущество RMI заключается в том, что он включает в себя три наиболее важных клинико-лабораторных показателя в определении риска ЗОЯ, в том числе данные УЗИ. В то же время включение в формулу расчёта значения СА-125 может снижать его диагностическую ценность при ранних стадиях РЯ и у женщин пременопаузального периода из-за недостаточно высокой специфичности ОМ у этих категорий больных [122; 176; 189].

В Дании в 2012 г. проведено исследование с целью определения целесообразности применения RMI для прогнозирования характера ООЯ. Чувствительность RMI в проведенном исследовании составила 92 % при специфичности 82 %. Учеными был сделан вывод, что RMI является надежным инструментом оценки риска малигнизации ООЯ [176].

В исследовании ученых из Мексики оценивалась диагностическая ценность RMI у пациенток с ООЯ в постменопаузе. RMI характеризовался чувствительностью 76,8 % при специфичности 87 % [100].

По результатам систематического обзора литературы за 2008–2013 гг., Европейской группой по ОМ (European Group on Tumor Markers – EGTM) было заключено, что RMI рекомендуется в качестве первого метода для дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных опухолевых масс в малом тазу на этапе предоперационного обследования женщин в постменопаузе [86].

По результатам мета-анализа 2016 г., в котором сравнивали RMI и 2 шкалы IOTA (simple rules и LR2) на основании данных исследований за период с 1990 по 2015 гг., авторы пришли к



выводу, что сочетание IOTA simple rules и субъективной оценки ультразвукового диагноза имеет более высокую чувствительность и специфичность (91 % и 91 % соответственно) в сравнении с расчётом RMI (чувствительность 75 %, специфичность 92 %) [49; 187].

Результаты одного из первых российских исследований, посвященных RMI, проведенного сотрудниками кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов» (РУДН) и включавшего более 300 пациенток с ООЯ, были опубликованы в 2013 г. Согласно полученным ими данным, злокачественный процесс не был заподозрен на основании применения RMI только у 0,7 % женщин с ООЯ [40; 62].

Диагностическая значимость RMI была оценена в проспективном когортном исследовании А.В. Ульяновой, Ю.Н. Пономаревой и Л.А. Ашрафяна в 2018 г. Исследователями было отмечено, что RMI у здоровых женщин в 97,1 % случаев не превышал 25, при ДОЯ преобладали значения 25–200 (у 73,8 % больных), а у 83,9 % пациенток с ЗОЯ значения RMI превышали 200. Показательной являлась дифференциально-диагностическая значимость RMI у участниц с опухолевидными образованиями и процессами яичников — у всех пациенток на этапе обследования RMI не превышал 25, тогда как при истинных доброкачественных опухолях яичников индекс в большинстве случаев соответствовал значениям более 25 и не выходил за пределы 200, что позволяло эффективно дифференцировать необходимость хирургического вмешательства и тактику мониторинга. По мнению авторов, дифференцированный подход в зависимости от уровня RMI, как кумулятивного показателя результатов использования нескольких методик обследования, позволяет оптимизировать медико-организационные аспекты ведения больных с ООЯ, корректировать тактику их ведения, повысить качество оказания специализированной медицинской помощи [63].

Учеными из Греции в 2018 г. была предпринята попытка усовершенствовать RMI, добавив в формулу расчёта коэффициент, характеризующий наличие у пациенток факторов риска (например, бесплодие и эндометриоз) либо протективных факторов (реализованная репродуктивная функция, грудное вскармливание в анамнезе) развития РЯ. В ретроспективном исследовании значения RMI и NRMI (New Risk Malignancy Index) были рассчитаны для 27 пациенток со ЗОЯ. Истинно положительные результаты RMI были характерны для 8 из 27 (29,6 %) больных, NRMI — для 18 из 27 (66,7 %). Разработанный новый индекс показал большую чувствительность в сравнении с известным ранее RMI, но чувствительность его была низка. Ученые не исключают, что полученные результаты случайны в связи с малой выборкой пациенток. Требуются дальнейшие исследования с увеличением количества пациентов [73].

В ходе международного многоцентрового проспективного когортного исследования, проведенного в 24 центрах 10 стран с 1999 по 2007 гг. с участием 3506 пациентов, была разработана модель ADNEX (Assessment of Different NEoplasias in the adneXa). Полученный метод был временно подтвержден в 2009–2012 гг. при участии 2403 пациентов и затем обновлен на совмещенной выборке (5909 женщин). Модель ADNEX включает в себя следующие параметры: возраст, уровень СА-125 в сыворотке крови, тип центра, в который поступила пациентка (онкологический или гинекологический стационар), и данные УЗИ ОМТ (максимальный диаметр ООЯ, более 10 камер ООЯ, наличие солидного компонента, количество папиллярных разрастаний, акустическое затемнение, асцит). Площадь под ROC-кривой для ADNEX была равна 0,92 при разграничении ДОЯ с ЗОЯ I стадии, 0,99 при разграничении ДОЯ и II–IV стадий РЯ, 0,95 в случае метастатических ЗОЯ. Окончательная модель ADNEX доступна онлайн и в мобильных приложениях. Авторы указывают на более высокую диагностическую значимость ADNEX в сравнении с RMI, характеризовавшимся площадью под ROC-кривой 0,88. Кроме того, модель ADNEX прогнозирует стадию РЯ [52; 118; 166]. В исследовании ученых из Маастрихта (2011–2015 гг.) модель ADNEX также характеризовалась большими значениями площади под ROC кривой в сравнении с RMI (0,93 и 0,85 соответственно) [117].

Надежность RMI исследовалась в ряде клинических работ, комбинация СА-125 с УЗИ ОМТ повысило специфичность метода и его прогностическую ценность. Но метод УЗИ, без которого невозможен расчёт RMI, носит субъективный характер даже при выполнении исследования опытным специалистом на аппаратах высокого класса, а СА-125 имеет слишком низкую чувствительность на ранних стадиях РЯ [30]. В связи с этим, поиски дополнительных ОМ и алгоритмов обследования, позволяющих полностью исключить субъективный фактор, продолжились.

Для расчёта вероятности наличия ЗОЯ в зависимости от уровней СА-125 и HE-4 в сыворотке крови и менопаузального статуса пациентки, R.G. Moore в 2009 г. был разработан алгоритм ROMA, одобренный Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration – FDA) в 2011 г. Предложенный алгоритм позволяет разделить пациенток пременопаузального и постменопаузального периодов на группы высокого и низкого риска наличия ЗОЯ [75; 90; 108].

Опухолевый маркер HE-4 (Human Epididimis protein 4), входящий в формулу расчёта ROMA, впервые был выделен в 1991 г. С. Kirchoff из эпителиальных клеток эпидидимиса в ходе оценки материала, полученного у больных карциномой простаты после орхидэктомии [54]. HE-4 был одобрен и рекомендован к применению в клинической практике FDA в 2008 г.

Онкомаркер HE-4 представляет собой гликопротеин массой 20–25 кДа, относящийся к семейству кислых белков сыворотки молока (whey acidic proteins, WAP), является продуктом гена WFDC2. Биологическая функция HE-4 неизвестна. Предполагается, что HE-4 обладает антипротеиназной активностью, свойствами ингибитора трипсина. HE-4 в небольших количествах экспрессируется клетками репродуктивных органов, эпителием верхних дыхательных путей и поджелудочной железы. Повышенная экспрессия HE-4 определяется при серозных и эндометриоидных карциномах яичников, в 50 % случаев светлоклеточного рака, реже – при муцинозных аденокарциномах. Помимо этого, уровень HE-4 может повышаться при злокачественных опухолях других локализаций: эндометрия, молочных желез, легких; реже – при карциномах ЖКТ и почек [54]. Согласно данным М. Halamaa и коллег, отсутствуют вариации уровня HE-4 в сыворотке крови в течение менструального цикла и на фоне гормонального лечения, в связи с чем измерение HE-4 может проводиться в любую фазу цикла, а также на фоне приема контрацептивных препаратов [86; 179].

Рекомендованный FDA в 2008 г. ДУ для HE-4 соответствовал 150 пмоль/л. Впоследствии референсные значения для HE-4 были уточнены отдельно для женщин до и после наступления менопаузы в соответствии с установленным уровнем специфичности. При определении методом хемилюминисцентного иммуноанализа (Architect, Abbott) в большинстве исследований ДУ для женщин пременопаузального периода составляет 70 пмоль/л, для пациенток в постменопаузе – 140 пмоль/л [148]. Уровень экспрессии HE-4 более 140 пмоль/л значительно чаще наблюдался при злокачественных опухолях яичников (в 78 % случаев) в сравнении с опухолями молочной железы (13 %), ЖКТ (16 %), эндометрия (25 %) и легких (42 %) [133].

В публикациях, посвященных диагностической ценности HE-4, многими учеными предлагаются более низкие ДУ, чем в инструкции производителей [24; 135; 136]. Учеными из Малайзии (2012) были установлены верхние пределы 95-го перцентильного эталонного интервала (90 % доверительного интервала (confidence interval – CI)) для всех женщин 64,6 пмоль/л, для женщин пременопаузального периода – 58,4 пмоль/л, для постменопаузы – 69,0 пмоль/л [135]. Было отмечено, что концентрация HE-4 возрастает с возрастом, особенно у женщин старше 50 лет. В исследовании, проведенном в Норвегии в 2012 г., было показано, что возраст является основным детерминантом HE-4 у здоровых субъектов, уровни HE-4 у курящих на 29 % выше, чем у некурящих [136]. В России также было проведено исследование, целью которого было изучение распределения уровней HE-4 у здоровых женщин Поволжского региона и определение референсных границ для этой популяции [24]. Выявить различия в уровнях HE-4 у пациенток до и после наступления менопаузы, а также подтвердить нарастание

концентраций HE-4 с возрастом отечественным ученым не удалось, что идет в разрез с результатами зарубежных коллег, хотя тенденция к увеличению уровня HE-4 у пациенток после 45 лет в сравнении с участницами младше 45 лет была отмечена ( $p=0,10$ ) [24; 135; 136]. Полученная в ходе исследования верхняя граница 95 %-ного референсного интервала на уровне 41,2 пмоль/л (90 % CI: 40,2–44,3) оказалась значительно ниже норматива, рекомендованного производителем (Abbot Diagnostics) как для пациенток пременопаузального (70 пмоль/л), так и постменопаузального периодов (140 пмоль/л). Полученные значения оказались ниже, чем в норвежском исследовании (57,7 пмоль/л – для возрастной группы от 62 до 65 лет и от 49,1 до 55,8 пмоль/л – для младших возрастных групп) и чем в мультиэтническом азиатском исследовании (58,4 пмоль/л – для пременопаузы и 69,0 пмоль/л – для постменопаузы) [135; 136].

Экспрессия HE-4 резко повышается в клетках ЗОЯ благодаря низкому молекулярному весу (20–25 кДа). Согласно данным ряда исследований, статистически значимое повышение уровня HE-4 определяется раньше (уже на I и II стадиях РЯ), чем происходит возрастание концентрации СА-125, в связи с чем чувствительность HE-4 на ранних стадиях РЯ значительно превышает таковой показатель для СА-125 (82,7 % против 45,9 % соответственно) [25; 108; 130; 142; 180]. Согласно систематическому обзору и мета-анализу, проведенному L. Wu (2012), HE-4 характеризовался чувствительностью 83 % и специфичностью 90 % при сравнении уровней ОМ у больных РЯ и здоровых женщин; в случае сравнения с показателями пациенток с ДОЯ (контрольная группа), чувствительность HE-4 составляла 74 % при том же уровне специфичности (90 %) [86; 106]. По данным мета-анализов, проведенных J. Lin (2013) и A. Macedo (2013), чувствительность HE-4 в диагностике РЯ составляла 74–78 %, специфичность – 86–87 % [70; 148].

Исследование K. Nuhtinen (2009) продемонстрировало ценность HE-4 при разделении пациенток с эндометриоидными кистами и со ЗОЯ. Авторы оценивали уровни СА-125 и HE-4 в крови пациенток с раком яичников и эндометрия, с различными формами эндометриоза, а также у здоровых женщин (группа контроля). Повышенные концентрации СА-125 в плазме крови были выявлены у пациенток со ЗОЯ, а также с эндометриоидными кистами яичников и распространенным эндометриозом. В то время как средние значения HE-4, при сравнении с группой контроля, были достоверно выше у пациенток со злокачественными новообразованиями яичников и эндометрия, но не у участниц исследования с эндометриозом вне зависимости от степени распространенности последнего [54; 56].

В ранее опубликованных исследованиях можно встретить данные о превосходстве прогностической значимости СА-125 над HE-4. Y. Park с соавторами (2011) сравнивали

диагностическую ценность СА-125 и НЕ-4 в диагностике ЗОЯ и при специфичности 95 % получили следующие показатели чувствительности: 55,2 % для СА-125 и 44,8 % для НЕ-4 [105]. В Германии было проведено исследование, в ходе которого проанализированы концентрации двух ОМ в сыворотке крови пациенток с ДОЯ, пограничными опухолями яичников, ЗОЯ и у здоровых женщин, по итогам которого были сделаны выводы о превосходстве диагностической ценности НЕ-4 над СА-125 только на I стадии РЯ, на II-IV стадиях заболевания большую значимость продемонстрировал ОМ СА-125 [190].

В двойном слепом контролируемом исследовании, проведенном в Египте, сравнивали эффективность СА-125 и НЕ-4 в диагностике ЗОЯ. Наибольшие значения СА-125 и НЕ-4 определялись у больных с серозными и светлоклеточными карциномами яичников, наименьшие – у пациенток с муцинозными и эндометриоидными формами ЗОЯ. У пациенток с ДОЯ в сравнении со здоровыми женщинами было отмечено статистически значимое повышение уровня СА-125, но значения НЕ-4 оставались в пределах референсных значений. При заданной специфичности 90 %, 95 % и 98 % чувствительность НЕ-4 превосходила таковой показатель для СА-125. Сочетанное определение концентраций двух ОМ в сыворотке крови характеризовалось более высокими показателями чувствительности, в связи с чем был сделан вывод о том, что использование СА-125 и НЕ-4 вместе является более точным критерием дифференциальной диагностики ДОЯ и ЗОЯ, чем определение вышеуказанных ОМ по отдельности [78].

В последнее время в литературе появляется все больше доказательств того, что большинство типов РЯ морфологически близко к эпителию других органов: в ткани низкодифференцированного серозного РЯ было найдено сходство с эпителием фаллопиевых труб; эндометриоидного РЯ – с клетками эндометрия, муцинозного РЯ – с эпителием цервикального канала [110; 145; 146]. Более того, имеются данные о том, что низкодифференцированный серозный РЯ (high-grade) развивается из эпителия фаллопиевых труб, в то время как высокодифференцированный серозный, эндометриоидный и светлоклеточный РЯ (low-grade) – из доброкачественных состояний, в том числе, таких как эндометриоз [145; 146]. В течение многих лет эпителиальный РЯ рассматривался как однородная группа заболеваний, происходящих из эпителия яичника (мезотелия). Только недавно было предположено, что эпителиальный РЯ развивается из тканей, источником которых является Мюллеров проток, – таких, как фаллопиевы трубы. Детальный анализ образцов тканей, полученных у женщин с мутациями BRCA1 и BRCA2, неожиданно не выявил патологических изменений в яичниках. Однако фокусы микроинвазивной серозной интраэпителиальной карциномы были обнаружены в маточных трубах, что позволило идентифицировать эти органы как потенциальную стартовую точку канцерогенеза [85]. НЕ-4 не

может рассматриваться как универсальный ОМ при эпителиальных ЗОЯ, его применение ограничено определенными типами последних: концентрация HE-4 остается низкой в большинстве случаев муцинозного, светлоклеточного, высококодифференцированного эндометриоидного и высококодифференцированного серозного РЯ [84; 103]. Этот факт можно объяснить, приняв во внимание источник происхождения вышеназванных опухолей: HE-4 демонстрирует повышенную экспрессию в тканях, развившихся из эпителия Мюллера протока – таких, как фаллопиевы трубы, эндометрий и эпителий цервикального канала [103]. В образцах РЯ муцинозного гистологического типа, а также в неэпителиальных злокачественных опухолях яичников, включая опухоли стромы полового тяжа и опухоли из зародышевых клеток (дисгерминомы, опухоли из желточного мешка) экспрессия HE-4 может отсутствовать [54; 141]. Данные относительно экспрессии HE-4 в муцинозных пограничных опухолях противоречивы. Высокая экспрессия данного антигена была также продемонстрирована в тканях первичных аденокарцином маточных труб и при раке эндометрия [141].

HE-4 является продуктом гена WFDC2 [54]. Исследования, посвященные гену WFDC2, единичны и разнородны по своей сути. Ген WFDC2 значительно экспрессируется у пациенток с серозным эпителиальным РЯ, что было установлено посредством интеграции данных полногеномных экспрессионных микрочипов [137]. В Познаньском университете медицинских наук (Польша) было проведено исследование, в котором сравнивали экспрессию гена WFDC2, кодирующего белок HE-4, в нормальной ткани яичника, неизмененных фаллопиевых трубах и образцах эпителиальных ЗОЯ, которые были получены во время первичной операции (до проведения химиотерапии). Экспрессия WFDC2 была идентифицирована в образцах всех исследуемых тканей. Образцы эпителиального РЯ отличались значительно более высокой экспрессией WFDC2 по сравнению с нормальными яичниками ( $p=0,000016$ ). Транскрипционная активность WFDC2 в образцах эпителиального РЯ и в нормальных фаллопиевых трубах была сопоставимой ( $p=1,00$ ). Кроме того, отсутствовала корреляция между экспрессией WFDC2 в раковой ткани и уровнем HE-4 в сыворотке крови у пациентов с РЯ ( $p=0,3$ ), несмотря на то, что оба эти показателя высоки у пациентов эпителиальным РЯ, и они независимо коррелируют с неблагоприятным прогнозом и низким показателем общей выживаемости. Отсутствие корреляции между повышенной концентрацией HE-4 и высокой экспрессией гена было неожиданным открытием, требующим дальнейшего анализа и объяснения [159]. Не так давно было продемонстрировано, что избыточная экспрессия WFDC2 в клетках эпителиального РЯ стимулирует опухолевый рост и прогрессирование заболевания [133]. В другом исследовании был замечен более высокий уровень экспрессии HE-4 в низкодифференцированных карциномах яичников (high-grade) в сравнении с высококодифференцированными (low-grade) [124]. Таким

образом, была установлена связь между повышенным уровнем экспрессии WFDC2 и более агрессивным клиническим течением заболевания [124; 133].

Согласно рекомендациям Европейской группы по ОМ, HE-4 может использоваться на этапе предоперационного обследования пациенток с опухолевыми массами в малом тазу как отдельно, так и в составе ROMA, особенно у пациенток до наступления менопаузы (в связи с низкой диагностической ценностью отдельного определения СА-125 у таких больных) [86].

В основе расчёта ROMA лежит определение так называемого прогностического индекса (ПИ). Формулы различны для пациенток с ООЯ до и после наступления менопаузы [75].

Для пациенток пременопаузального периода (то есть до наступления менопаузы) формула расчёта имеет следующий вид:  $ПИ = -12,0 + 2,38 \times \ln(HE4) + 0,0626 \times \ln(СА-125)$ , для пациенток в постменопаузе  $ПИ = -8,09 + 1,04 \times \ln(HE4) + 0,732 \times \ln(СА-125)$ ,

где

$\ln$  – натуральный логарифм.

Для расчёта ROMA необходимо подставить полученное значение ПИ в уравнение:  $ROMA (\%) = \exp(ПИ) / [1 + \exp(ПИ)] \times 100$ ,

где

$\exp$  – экспонента [38; 75; 90; 108].

Дискриминационным уровнем ROMA для пациенток пременопаузального периода является значение 13,1 %, то есть ROMA более 13,1 % указывает на высокий риск наличия ЗОЯ. Для пациенток в постменопаузе пороговым является значение ROMA равное 27,7 % [38; 58; 75; 90; 108].

При ДОЯ значения ROMA у пациенток пременопаузального возраста так же достоверно ниже, чем у больных в постменопаузе (6,87 % и 20,98 % соответственно по данным С.А. Ionescu (2018)) [97].

Согласно данным R.G. Moore, комбинация СА-125 и HE-4 в варианте ROMA обладает более высокой прогностической значимостью по сравнению с использованием вышеназванных ОМ по отдельности [75; 90; 108]. Добавление HE-4 повышает чувствительность СА-125, особенно на ранних стадиях заболевания: при I стадии РЯ чувствительность ROMA составляет 46,1 %, специфичность – 90 %, в то время как применение только СА-125 или HE-4 характеризовалось чувствительностью 23,1 % и 46,2 %, соответственно. Общая чувствительность метода ROMA в диагностике эпителиального РЯ составила 93,8 %. У пациенток в постменопаузе были отмечены более высокие показатели чувствительности (92,3 %) и специфичности (75 %) по сравнению с пациентками в пременопаузе (76,5 % и 74,8 % соответственно) [38; 39; 52; 90]. В исследовании M. Lenhard (2011) комбинация двух ОМ в

варианте ROMA также показала наивысшую чувствительность в оценке риска злокачественности ООЯ при 95 % специфичности в сравнении с измерением уровней СА-125 и HE-4 по отдельности, особенно при I стадии РЯ [190].

Кроме того, показана высокая прогностическая значимость ROMA у пациенток с ООЯ во время беременности, когда результаты определения СА-125 зачастую являются ложноположительными [152].

В 2009 г. R.G. Moore на ежегодном собрании общества гинекологов-онкологов США (Society of Gynecologic Oncologists annual meeting) были озвучены результаты сравнительного анализа применения методов RMI и ROMA в клинической практике, согласно которым RMI значимо уступал ROMA по эффективности в определении вероятности наличия ЗОЯ. По данным автора, применение ROMA позволило направить 95 % больных с ЗОЯ на лечение в специализированные онкологические центры, а хирургическое лечение 75 % пациенток с ДОЯ было проведено в гинекологических стационарах общего профиля [90].

В 2014 г. ученые из Китая провели мета-анализ 32 исследований, посвященных диагностической ценности СА-125, HE-4 и ROMA, и сделали вывод о том, что HE-4 является более специфичным ОМ в группе пациенток пременопаузального периода, в то время как диагностическая ценность СА-125 и ROMA значительно выше в группе постменопаузальных больных [101]. Через год в Китае было проведено собственное многоцентровое исследование с участием 2481 пациентки, в ходе которого не было выявлено значимых различий в специфичности HE-4 и СА-125. Наиболее высокую диагностическую значимость в прогнозировании характера ООЯ показал ROMA [94].

В многоцентровом исследовании ученых из Италии (2016) ROMA характеризовался большей диагностической ценностью в сравнении с определением уровней СА-125 и HE-4 по отдельности у пациенток до и после наступления менопаузы, в свою очередь HE-4 был более эффективен, чем СА-125 [130]

В метаанализе F. Daууani и соавторами (2016) было показано, что ROMA имеет диагностические преимущества в сравнении с изучением уровней СА-125 и HE-4 только у пациенток с ранним РЯ и в постменопаузе [104].

Учеными из Польши в 2016 г. были опубликованы данные исследования, проведенного с целью оценить диагностические возможности ROMA при использовании определенных возрастных диапазонов вместо дихотомизации пациентов в соответствии с менопаузальным статусом. Расчёт ROMA осуществлялся по схеме, предложенной R.G. Moore [38; 75], а также с постепенным снижением коэффициентов в формуле расчёта с учетом возраста. В результате стандартный ROMA характеризовался более высокими показателями чувствительности и



отрицательной предсказательной ценности, а модифицированный ROMA отличался более высокими значениями специфичности и положительной предсказательной ценности. Однако, при сравнении площадей под ROC-кривыми стандартного и модифицированного ROMA, не было выявлено статистически значимых различий, на основании чего исследователями был сделан вывод о том, что в предложенной ими модификации ROMA, учитывающей возрастной диапазон, в настоящее время нет необходимости, прогнозирование характера ООЯ с той же информативностью может быть проведено с учетом только менопаузального статуса пациентки [82].

На I Национальном конгрессе «Онкология репродуктивных органов: от профилактики и раннего выявления к эффективному лечению» в 2016 г. учеными из Обнинска были представлены итоги исследования с участием 90 больных (53 пациентки с ЗОЯ и 27 с ДОЯ) для оценки эффективности HE-4 и ROMA в сравнении с СА-125 у пациенток до и после наступления менопаузы. Максимальная чувствительность ROMA была отмечена у пациенток в постменопаузе (97 %). У пациенток постменопаузального возраста максимальную специфичность продемонстрировал ОМ HE-4 (100 %). Для пациенток пременопаузального периода чувствительность и специфичность всех трех исследуемых методов была ниже. Дополнительное исследование HE-4 и расчёт ROMA уменьшило количество ложноположительных результатов [43].

В исследовании Е.А. Борисовой, М.Н. Буланова, Т.А. Макаренко и А.Н. Наркевича была разработана компьютерная система «Risk Ovarian Cancer v.2.2» (Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2015619866 от 15.09.2015 г.), которая позволяет определять вероятность наличия злокачественного процесса при обследовании пациенток с ООЯ на основании параметров, которые являются важными по результатам обучения нейронной сети (возраст и длительность постменопаузы, индекс массы тела, количество родов в анамнезе, концентрация креатинина и глюкозы в крови, число баллов при УЗИ, концентрации СА-125 и HE-4, результат ROMA) [177]. Помимо расчёта вероятности наличия у пациентки ЗОЯ, также производится интерпретация полученной вероятности в виде очень низкой вероятности, низкой вероятности, высокой вероятности и очень высокой вероятности. По результатам проведенного исследования, ошибка прогноза наличия у пациентки ДОЯ или ЗОЯ в обучающей выборке составила 8,9 %, на тестовой выборке – 0 %; общая ошибка прогноза наличия у пациентки ДОЯ или ЗОЯ составляла 6,3 %. По мнению авторов, данная компьютерная система может быть использована в качестве системы помощи в принятии решения при дифференциальной диагностике ДОЯ и ЗОЯ [36].

В Дании с целью определения группы пациенток с высоким риском ЗОЯ на амбулаторном этапе широко применяется RMI, но для его расчёта помимо гинеколога пациенту необходимо посетить высококвалифицированного специалиста ультразвуковой диагностики. При заданной специфичности (75 %) алгоритм ROMA демонстрировал такую же диагностическую ценность, что и RMI [38; 39; 52; 90]. Однако, 3 показателя, необходимых для расчёта ROMA, можно оценить при посещении врача общей практики, затрачивая меньше времени и ресурсов, чем для определения RMI. В то же время, менопаузальный статус может быть определен разными методами (учитывая возрастной период, отсутствие маточного кровотечения в течение года и более, по уровню ФСГ в сыворотке крови), а возраст является легкодоступной и воспроизводимой переменной. Кроме того, в ряде исследований показано, что уровень HE-4 стабильно увеличивается с возрастом, без резкого «скачка» в постменопаузе, следовательно, учет возраста может повысить эффективность индекса с использованием уровня HE-4 в сыворотке крови [136; 142]. В связи с этим, в Дании было проведено исследование, основная цель которого заключалась в разработке индекса Копенгагена (СРН-I), основанного на сывороточных концентрациях СА-125 и HE-4 и возрасте пациенток, для оптимизации подхода к тактике ведения больных с ООЯ и направлению пациентов с подозрением на ЗОЯ в специализированные центры. Вторая цель состояла в валидации СРН-I в международном многоцентровом исследовании и сравнении СРН-I с двумя установленными диагностическими показателями – ROMA и RMI. В исследование было включено 809 пациенток с ДОЯ и 246 с ЗОЯ. Помимо этого, восемь международных центров предоставили данные 1060 женщин с ДОЯ и 550 больных РЯ для валидационной когорты. То есть, всего в исследование было включено 2665 пациентов из разных стран с ООЯ (1869 женщин с ДОЯ и 796 со ЗОЯ). Тестовая группа для разработки алгоритма была сформирована из 1055 пациентов одного учреждения, а валидационная (проверочная) когорта включала данные 1610 пациенток из 8 исследований разных стран (Великобритания, Чехия, Швеция, Австрия и других). Критериями исключения из исследования являлись: неизвестное заключение гистологического исследования послеоперационного материала, рак иных локализаций, рецидив РЯ, неэпителиальный РЯ [74].

Формула расчёта индекса Копенгагена имеет следующий вид:

$$\text{СРН-I} = -14,0647 + 1,0649 \times \log_2 (\text{HE4}) + 0,6050 \times \log_2 (\text{CA125}) + 0,2672 \times \text{возраст} / 10,$$

где

$\log$  – логарифм.

Был определен ДУ для СРН-I, равный 0,070. Индекс Копенгагена в тестовой группе продемонстрировал чувствительность 95 % при специфичности 78,4 %, в валидационной – 82 % и 88,4 % соответственно. Площади под ROC-кривой для СРН-I, ROMA, RMI в тестовой группе

были равны 0,960, 0,954 и 0,959 соответственно; в валидационной когорте больных – 0,951, 0,953 и 0,935 соответственно [74].

С целью сравнения СРН-I с ROMA в эффективности прогнозирования характера ООЯ на предоперационном этапе в 2016 г. в Бразилии было проведено исследование, в котором приняли участие 384 пациентки (с ДОЯ (n=224)), с пограничными опухолями яичников (n=32), с эпителиальным РЯ (n=87), с неэпителиальными формами РЯ (n=26) и с метастатическим поражением яичников (n=15)). Чувствительность СРН-I и ROMA в определении вероятности наличия эпителиального РЯ достигала 89 % при специфичности 85 %, в оценке вероятности наличия всех гистологических вариантов ЗОЯ, верифицированных в исследовании (неэпителиальный РЯ, пограничные опухоли яичников, метастазы) чувствительность СРН-I с ROMA снизилась до 72 % при том же уровне специфичности (85 %) [89]. В Чехии в 2018 г. было проведено схожее исследование для сравнения СРН-I с ROMA с участием 267 женщин (110 ДОЯ, 42 пограничных опухолей яичников, 115 ЗОЯ). Чувствительность и специфичность ROMA составили 71 % и 88 % соответственно, СРН-I – 69 % и 85 % соответственно [96].

Учитывая то, что в формулу расчёта СРН-I входит значение HE-4 – OM, наиболее чувствительного при разделении пациенток со ЗОЯ и с эндометриоидными кистами яичников, было проведено исследование для установления прогностической значимости СРН-I в подобных случаях. Чувствительность, специфичность и площадь под ROC-кривой составили для СРН-I 81,82 %, 97,3 % и 0,924 соответственно. СРН-I являлся наиболее эффективным (в сравнении с CA-125, HE-4, ROMA и RMI) методом, позволяющим разделить пациенток с эндометриоидными кистами и со ЗОЯ [102].

#### **1.4 Роль протеомных технологий в поиске маркеров и методов для прогнозирования характера объёмных образований яичников**

Усилия ряда ученых были направлены на анализ белков, динамика которых связана с зарождением и развитием онкологического процесса в организме – веществ, связанных с опухолевой болезнью, а не с конкретным вариантом опухоли (неспецифических биомаркеров) [5]. В наши дни появилась возможность определения огромного количества генов и белков путем протеомного и транскрипторного профилирования биологического материала, а с помощью ДНК-микрочипов можно сравнить профили экспрессии генов в клетках больных и здоровых людей [57]. В результате этого арсенал OM был пополнен факторами роста, цитокинами и другими белковыми молекулами, расширив классическое представление об онкомаркерах. Анализ экспрессии различных генов, кодирующих опухолеассоциированные

белки, и использование молекулярно-генетических методов привели к определенным достижениям: были открыты новые вещества, являющиеся потенциальными ОМ, которые могут быть внедрены в клиническую практику [59].

Использование микрочипов на основе антител позволяет одновременно анализировать более сотни белков в пробе. В исследовании G. Mog (2005) вышеупомянутым методом были проанализированы уровни белков у 86 женщин (18 – с впервые диагностированным РЯ, 40 – с рецидивом РЯ и 28 здоровых). В концентрациях 35 из 169 исследованных белков в сыворотке крови здоровых женщин и больных РЯ были выявлены достоверные различия. После чего был проведен иммуноферментный анализ для определения белков с наиболее выраженными различиями в группах здоровых и онкологических больных. Лептин, остеоноптин (OPN), пролактин и инсулиноподобный фактор роста II (IGF II) были отобраны в качестве биомаркеров. У пациенток с РЯ отмечался сниженный уровень лептина и IGF II при повышенных уровнях OPN и пролактина. Использование четырех вышеперечисленных биомаркеров характеризовалось чувствительностью и специфичностью 95 % в диагностике ЗОЯ [57]. Сложность постановки реакций и высокая стоимость расходных материалов являются существенными недостатками применения микрочипов на основе антител.

Наиболее приспособленной для поиска ОМ считается технология SELDI-TOF (surface-enhanced laser desorption / ionization-time of flight), сочетающая масс-спектрометрическое определение белков с использованием их чипов. Для поиска и идентификации опухолевых маркеров метод SELDI-TOF может использоваться как альтернатива двумерному электрофорезу. Вопрос реальных возможностей широкого применения метода SELDI-TOF стал предметом широких дискуссий среди ученых, но на данном этапе метод в большей степени остается эмпирическим, применяясь для разработки диагностики злокачественных новообразований различных локализаций [57].

Обсуждая роль масс-спектрометрических методов в прогнозировании характера ООЯ, необходимо упомянуть о повышении уровня сывороточного амилоида A1 (SAA) у больных злокачественными новообразованиями при отсутствии признаков острого воспаления. У пациентов со ЗОЯ в крови были отмечены масс-спектрометрические пики, относящиеся к SAA острой фазы (A-SAA) [42]. Границы нормальных значений для A-SAA в крови составляют от 1 до 10 мкг/мл [58]. Уровень A-SAA повышается при бактериальных и вирусных инфекционных заболеваниях, инфаркте миокарда, при ожогах, остром панкреатите [57]. Повышение уровня A-SAA в крови больных РЯ было выявлено более 30 лет назад. Кроме того, замечена корреляция уровня A-SAA со стадией злокачественного процесса и прогнозом при ЗОЯ: показано, что при концентрации A-SAA менее 0,01 г/л продолжительность жизни больше, чем при концентрации

более 0,01 г/л на поздних стадиях заболевания. По данным D.C. Chan (2007), у пациентов с концентрацией А-SAA более 0,097 г/л риск летального исхода увеличивался почти в 4 раза [57]. Но в настоящее время А-SAA не применяется в широкой клинической практике гинекологов и онкологов в связи с неудовлетворительной воспроизводимостью результатов между разными лабораториями, а также неизвестной во многих случаях природой дискриминаторных масс спектрометрических пиков.

Для развития и роста опухоли необходимо адекватное кровоснабжение, которое достигается путем создания собственного микроциркуляторного русла. Учитывая этот факт, учеными были изучены биомаркеры, относящиеся к процессу ангиогенеза, пролиферации и апоптоза. Сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF – vascular endothelial growth factor) является одним из значимых стимуляторов ангиогенеза. Было отмечено, что в тканях ЗОЯ экспрессия VEGF намного выше, чем в ДОЯ и пограничных опухолях яичников [125]. Кроме того, степень экспрессии VEGF коррелирует со стадией РЯ (экспрессия VEGF определялась у 13,5 % больных при I стадии и у 41,4 % пациенток при III стадии заболевания) и показателями выживаемости пациенток с РЯ (прогноз у пациенток с VEGF++ хуже, чем у больных с VEGF+). Зависимости между уровнем экспрессии и гистологическими типами ООЯ выявлено не было [57]. Специфичность масс-спектрометрического профиля в диагностике ЗОЯ составляет 73 %, метод не рассматривается в качестве скринингового, но может быть использован как дополнительный диагностический тест (например, при неясном генезе асцита) [31].

Большинство ученых в настоящее время сконцентрировано на поиске мультимаркерных комбинированных систем, которые бы дополнили СА-125 и могли применяться для прогнозирования характера ООЯ [46; 56; 158]. В 2009 г. был предложен тест OVA1, основанный на идентификации в сыворотке крови 5 биомаркеров (СА-125, преальбумина (транстиретина), аполипопротеина А-1,  $\beta$ 2-микроглобулина, трансферрина) методом SELDI и измерении иммунохимическим методом [46; 56; 158]. При ЗОЯ концентрации СА-125 и  $\beta$ 2-микроглобулина повышаются, а уровни трех остальных маркеров (транстиретина, трансферрина и аполипопротеина А-1) – снижаются. Оценка производится по шкале от 0 до 10. Для пациенток пременопаузального периода ДУ является значение 5,0, для больных с ООЯ в постменопаузе – 4,4. В настоящее время тест OVA1 рекомендован в ряде стран в качестве дополнительного метода к клиническому осмотру и лучевым обследованиям у пациенток старше 18 лет, готовящихся к хирургическому лечению по поводу ООЯ [56].

В некоторых исследованиях был изучен тест OVA1 в совокупности с клиническим осмотром, в сравнении с ОМ СА-125, а также при индивидуальном применении. Особого внимания заслуживают результаты, полученные у пациенток с карциномами яичников на

ранних стадиях: чувствительность СА-125 у таких больных составила 68 %, чувствительность OVA1 – 98 %. Кроме того, значимой была разница в прогностической ценности СА-125 и OVA1 в оценке вероятности наличия ЗОЯ у пациенток пременопаузального периода: показатели чувствительности методов составили 36 % и 93 % соответственно [56].

Антиген OVX1 был описан на поверхности клеток ЗОЯ и рака молочной железы в 1991 г., его повышенный уровень был обнаружен у 70 % больных ЗОЯ [57; 59]. По данным зарубежных авторов, определение OVX1 в сочетании с СА-125 и макрофагальным колониестимулирующим фактором роста повышало чувствительность теста в определении вероятности злокачественности при обследовании пациенток с ООЯ до 85 %. По мнению F.J. Xu (1993), OVX1 мог стать важным фактором оценки лечения больных РЯ, так как оставался повышенным у пациенток с персистирующей болезнью при нормализации уровня СА-125 [163].

Большие надежды возлагаются на новый тест OVAdx-тест (ovarian cancer diagnostic test), основанный на применении микрочипов, с помощью которых измеряется активизация иммунной системы в ответ на развитие опухоли в яичниках [56; 158]. Тест позволяет провести анализ около 100 протеомных биомаркеров методом линейной хроматографии. После промывания и сканирования микрочипов выводят цифровые данные для каждого образца сыворотки, которые впоследствии анализируются специальной компьютерной программой. По данным производителей, были проведены исследования, в ходе которых метод показал высокую чувствительность (не менее 79,7 %) и специфичность (100 %) для всех типов и стадий РЯ. Для стадии IA чувствительность должна составить около 80 %. После утверждения FDA, возможно, тест будет предлагаться в качестве скрининга, как в общей популяции, так и женщинам с высоким риском развития РЯ [56; 158].

Говоря о современных методах, позволяющих сформировать группы риска по развитию ЗОЯ, нельзя не упомянуть о генетическом обследовании пациенток с высоким риском наследственного РЯ. По данным литературы, до 10–20 % заболеваемости ЗОЯ приходится на наследственные синдромы [61]. В настоящее время описаны три синдрома наследственной предрасположенности к возникновению РЯ: семейный РЯ, семейный рак молочной железы / яичников, синдром Линча II (РЯ / колоректальный рак) [64]. Выявлены мутации, которые значительно повышают риск развития ЗОЯ, при этом наиболее весомый вклад в формирование предрасположенности к РЯ вносят мутации в генах BRCA1 и BRCA2. У пациенток с мутациями гена BRCA1 кумулятивный риск возникновения РЯ к 70 годам составляет 59 %, а у носительниц мутаций BRCA2 – 18 % [81]. При выявлении вышеназванных мутаций в некоторых странах рекомендуется широкий спектр профилактических мероприятий от

регулярных «прицельных» профилактических осмотров до проведения профилактических овариоэктомии и мастэктомии [56].

Таким образом, несмотря на значительный арсенал различных методов, применяющихся для прогнозирования характера ООЯ на этапе предоперационного обследования, сведения об их чувствительности и специфичности противоречивы. Эффективность скрининговых исследований остается сомнительной, что вполне объяснимо как с теоретической, так и с клинической точек зрения [52; 56; 126; 185]. Существенная гетерогенность ООЯ, длительное скрытое течение заболевания и целый ряд других признаков вселяет определенный пессимизм в возможности надежной оценки вероятности наличия ЗОЯ (особенно на начальных стадиях онкологического процесса) до операции в настоящее время [52]. Предложенные в последние десятилетия новые подходы к ведению пациенток с ООЯ с использованием ОМ и специально разработанных статистических алгоритмов, представляются достаточно обнадеживающими, но требуют дальнейшего изучения и усовершенствования. Перспективными представляются исследования в области разработки мультимаркерных панелей и молекулярно-генетической диагностики [56].

## ГЛАВА 2

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводилось на базе кафедр акушерства и гинекологии, медицинской генетики и патологической анатомии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России и Областного государственного автономного учреждения здравоохранения «Томский областной онкологический диспансер» (ОГАУЗ «ТООД»).

На проведение исследования получено разрешение Этического комитета ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России (в настоящее время – ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России) № 4336 от 30.11.2015 г.

Дизайн исследования: комбинированное (ретроспективное и проспективное).

#### 2.1 Принципы сбора и объём материалов исследования

##### **Материалами исследования явились:**

А. Протоколы вскрытия 2177 трупов женщин, смерть которых наступила в клиниках ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России негинекологического профиля за 1976–2016 гг.

Б. Клинические данные, образцы крови и результаты гистологического исследования операционного материала 124 пациенток, направленных на хирургическое лечение по поводу ООЯ (основная группа исследования).

В. Образцы крови 40 женщин без патологии органов малого таза по данным гинекологического осмотра и УЗИ ОМТ (контрольная группа для молекулярно-генетического исследования).

##### **Критерии включения в основную группу исследования:**

- наличие ООЯ;
- наличие информированного согласия на участие в исследовании.

##### **Критерии включения в контрольную группу исследования:**

- отсутствие патологических изменений и объёмных образований в проекции матки и маточных придатков по данным УЗИ ОМТ;
- наличие информированного согласия на участие в исследовании.

##### **Критерии исключения:**

- наличие в анамнезе злокачественных новообразований любых других локализаций;
- наличие острых воспалительных заболеваний органов малого таза;
- беременность;



- отказ от участия или отсутствие информированного согласия на участие в исследовании;
- состояние пациента, которое, по мнению врача, может угрожать его безопасности при выполнении любой процедуры, предусмотренной в рамках исследования.

## 2.2 Алгоритм обследования пациенток, участвовавших в исследовании

На этапе предоперационного обследования пациенткам с ООЯ группы исследования проводилось:

1. Обследование согласно стандарту при ООЯ (Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации (Минздрав России) от 1 ноября 2012 г. № 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)» [47]) перед поступлением в стационар:

а) Обязательный минимум обследования гинекологических больных: сбор жалоб, анамнеза. Общее физикальное обследование органов дыхания, кровообращения, пищеварения, мочевыводящей системы, молочных желез. Гинекологический осмотр при помощи зеркал. Кольпоскопия. Микроскопическое исследование отделяемого из заднего свода влагалища, цитологическое исследование мазков с шейки матки. УЗИ ОМТ, при проведении которого особое внимание уделялось следующим характеристикам: одно- / многокамерное образование, структура образования, моно- / билатеральное положение, наличие асцита, наличие метастазов. УЗИ молочных желез / маммография (в возрасте старше 35 лет).

б) Предоперационная подготовка больных с гинекологическими заболеваниями: Общеклиническое обследование: общий анализ крови, биохимический анализ крови, коагулограмма, общий анализ мочи. Определение группы крови и резус-фактора. Определение антител к бледной трепонеме (*Treponema pallidum*) в крови, ВИЧ, HBsAg, anti-HCV. Рентгенологическое исследование органов грудной клетки (флюорография). Электрокардиография. Консультации: врача-терапевта, смежных врачей – специалистов (по показаниям).

в) Определение уровня ОМ СА-125 (ARCHITECT, Abbott).

г) При быстром росте опухоли и невозможности исключить онкопроцесс: УЗИ+ЦДК; колоноскопия (ирригоскопия) по показаниям; эзофагогастро-дуоденоскопия (по показаниям).

2. Определение уровня ОМ HE-4 методом хемилюминисцентного иммуноанализа (ARCHITECT, Abbott).

3. Расчёт RMI:

$$\text{RMI} = A \times B \times C,$$

где

A – менопаузальный статус пациентки: пременопаузальный период – 1 балл; постменопауза – 4 балла.

B – наличие ультразвуковых признаков, таких как многокамерное образование, солидное образование, двустороннее поражение, наличие асцита, наличие метастазов. При отсутствии ультразвуковых особенностей / наличии одного из вышеописанных признаков присваивался 1 балл; при определении 2 и более признаков – 4 балла.

C – концентрация СА-125 в сыворотке крови.

#### 4. Расчёт индекса Копенгагена:

$$\text{СРН-I} = -14,0647 + 1,0649 \times \log_2 (\text{HE-4}) + 0,6050 \times \log_2 (\text{CA-125}) + 0,2672 \times \text{возраст} / 10$$

#### 5. Расчёт алгоритма ROMA (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm):

$$\text{ROMA} (\%) = \exp (\text{ПИ}) / [1 + \exp (\text{ПИ})] \times 100.$$

Для женщин пременопаузального периода прогностический индекс рассчитывался по формуле:

$$\text{ПИ} = -12,0 + 2,38 \times \ln(\text{HE4}) + 0,0626 \times \ln(\text{CA-125}).$$

Для женщин постменопаузального периода:

$$\text{ПИ} = -8,09 + 1,04 \times \ln(\text{HE4}) + 0,732 \times \ln(\text{CA-125}).$$

#### 6. Анализ результатов гистологического исследования операционного материала.

Для оценки прогностической значимости исследуемых методов в определении характера ООЯ на этапе предоперационного обследования основная группа исследования была разделена на 4 подгруппы в соответствии с заключениями гистологического исследования операционного материала (1 – пациентки с истинными доброкачественными опухолями яичников (за исключением эндометриодных); 2 – женщины с эндометриодными кистами яичников; 3 – пациентки с опухолевидными образованиями и опухолеподобными процессами яичников; 4 – больные со ЗОЯ).

### **2.3 Измерение концентрации опухолевого маркера HE-4 методом хемилюминисцентного иммуноанализа (ARCHITECT, Abbott)**

Забор крови у пациенток проводился натошак из локтевой вены в вакуумные пробирки с активатором свертывания. После забора образцы крови выдерживались при комнатной температуре в течение 30–60 минут, затем центрифугировались при 1100 оборотов в минуту в течение 15 минут. После этого проводилось аликвотирование 1,0 мл сыворотки в 2

микроцентрифужные пробирки типа Eppendorf (1,5 мл) и пробы замораживались при температуре -18 / -20 °С в морозильной камере холодильника.

«ARCHITECT HE-4» – это двухэтапный иммуноанализ. На первой стадии соединялись образец и парамагнитные микрочастицы, сенсibilизированные антителами 2H5 к HE-4. Антиген HE-4, присутствующий в образце, связывался с микрочастицами, сенсibilизированными анти-HE-4. После промывки на второй стадии для создания реакционной смеси добавлялся меченный акридином конъюгат 3D8 анти-HE-4. После следующего цикла промывки к реакционной смеси добавлялся претриггерный и триггерный растворы. Возникавшая в результате хемилюминесцентная реакция измерялась в относительных световых единицах (RLU). Между количеством антигена HE-4 в образце и измеренными оптической системой ARCHITECT i\* Sistem значениями RLU существует прямая зависимость. Результаты анализа выражались в пмоль/л. Калибровка проводилась согласно рекомендациям производителя тест-систем. Для контроля качества анализа использовались аттестованные сыворотки с тремя уровнями концентрации HE-4.

#### **2.4 Выделение ДНК и оценка полиморфизма гена WFDC2**

Выделение ДНК из цельной крови проводилось методом фенол-хлороформной экстракции по стандартной методике [34]. К 0,7 мл крови, стабилизированной ЭДТА (0,1 мл 0,5 М раствора ЭДТА на 1 мл крови), в пробирки типа Eppendorf добавлялся высокосолевого цитратный буфер 1×SSC (Sodium salt-citrate) в объёме 0,8 мл, перемешивался, затем проводилось центрифугирование в течение 2 минут при 13000 оборотов в минуту, после чего осторожно сливали супернатант. К осадку добавляли 1,4 мл 1×SSC и сильно встряхивали, чтобы разбить осадок, центрифугирование при 13000 оборотов в минуту повторяли в течение 2 минут. Супернатант сливали и последнюю каплю снимали фильтровальной бумагой. К осадку добавляли 270 мкл 0,2 М натрия ацетата (pH 7,0), тщательно и долго перемешивали, встряхивали на протяжении 6–10 минут до полной гомогенизации. К содержимому добавляли 30 мкл додецилсульфата натрия (SDS), перемешивали и оставляли на 1 час в термостате при температуре 37 °С. Следующим этапом добавляли фенол-хлороформ (в соотношении 1:1) в равном объёме (300 мкл) и плавно перемешивали в течение 8–10 минут, после чего центрифугировали при 13000 оборотов в минуту в течение 8 минут. Водная фаза переносилась в чистую пробирку типа Eppendorf, куда добавляли 1 мл 96 % этилового спирта комнатной температуры, затем встряхивали для осаждения ДНК и вращали пробирки для накручивания ДНК саму на себя. Затем центрифугировали в течение 30 секунд при 12000 оборотов в минуту,

осторожно сливали спирт. На следующем этапе добавляли 1 мл 70 % этилового спирта, перемешивали, повторяли центрифугирование при аналогичных условиях, затем сливали спирт. ДНК подсушивали на воздухе в течение 5–10 минут, добавляли 50 мкл деионизованной воды и оставляли до полного растворения ДНК.

Дизайн и синтез праймеров осуществлялся компанией «ДНК-синтез» (г. Москва). Наборы для детекции полиморфизмов (rs2239533 и rs2072956) состояли из 3 пробирок: в одной – смесь праймеров (F+R), в двух других – флюоресцентно-меченые зонды (T-FAM и C-VIC для rs2239533; C-FAM и G-VIC для rs2072956). Концентрация праймеров и зондов – 100 мкМ. Первым этапом были приготовлены рабочие растворы праймеров и зондов с концентрацией 10 мкМ, после чего приступали к приготовлению рабочей смеси, состоящей из следующих компонентов (объёмы указаны на 1 пробу):

ДНК (10 нг/мкл) – 1 мкл;

Реакционная смесь БиоМастер ТаqПЦР (2x) – 6 мкл;

(F+R) праймеры (10 мкМ) – 0,5 мкл;

Зонд FAM (10 мкМ) – 0,25 мкл;

Зонд VIC (10 мкМ) – 0,25 мкл;

Вода – 3,5 мкл.

Реакционная смесь БиоМастер ТаqПЦР (2x) содержит все необходимые компоненты для проведения ПЦР – полимеразной цепной реакции (исключая ДНК-матрицу и праймеры): высокопроцессивную рекомбинантную Таq ДНК-полимеразу, смесь дезоксинуклеозидтрифосфатов, ПЦР буфер, хлорид магния.

Аmplификация проводилась в автоматическом термоциклере Real-time CFX Connect (Bio-Rad) по программе для проведения ПЦР в «реальном времени» согласно инструкции производителя праймеров. Программа амплификации включала предварительную денатурацию при 95 °C в течение 3 минут, с последующими 40 циклами отжига при температуре 95 °C (20 секунд), элонгации цепи при 55 °C (30 секунд) и денатурации при 72 °C (40 секунд). При детекции полиморфизма rs2239533 «разгорание» только зонда T-FAM свидетельствовало о наличии гомозиготы T/T (рисунок 1), «разгорание» только зонда C-VIC в канале HEX – о наличии гомозиготы C/C (рисунок 2), «разгорание» зондов одновременно в двух каналах свидетельствовало о наличии гетерозиготы T/C (рисунок 3). При детекции полиморфизма rs2072956 «разгорание» только зонда C-FAM свидетельствовало о наличии гомозиготы C/C, «разгорание» только зонда G-VIC в канале HEX – о наличии гомозиготы G/G, «разгорание» зондов одновременно в двух каналах свидетельствовало о наличии гетерозиготы C/G.

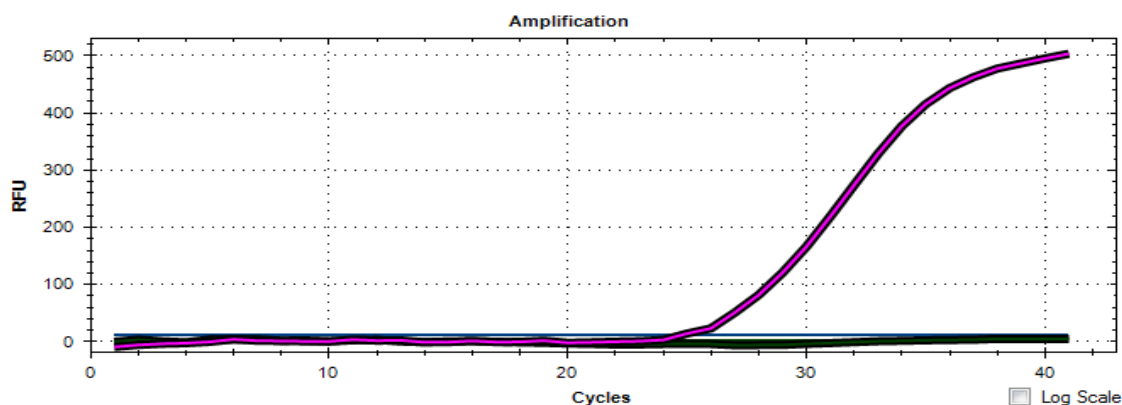


Рисунок 1 – Пример гомозиготного генотипа по аллелю Т полиморфизма rs2239533

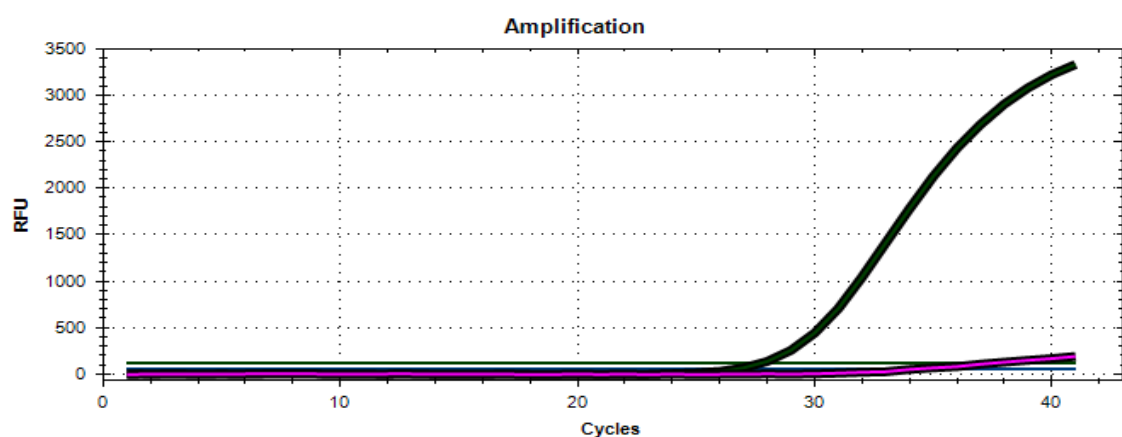


Рисунок 2 – Пример гомозиготного генотипа по аллелю С полиморфизма rs2239533

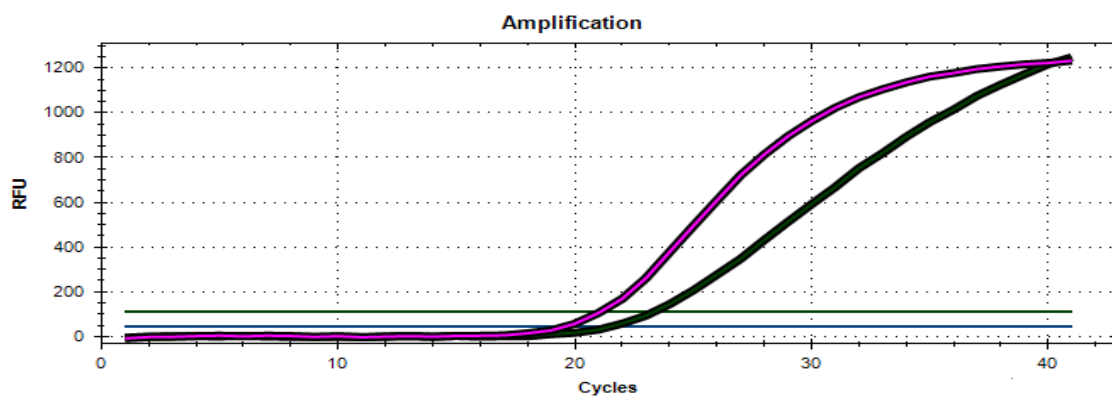


Рисунок 3 – Пример гетерозиготного генотипа полиморфизма rs2239533

## 2.5 Статистическая обработка полученных данных

С целью статистической обработки материалов исследования были сформированы базы данных в формате таблиц SPSS (Version20).

Проверка данных на подчинение нормальному закону распределения проводилась с использованием критерия Шапиро-Вилка. Для описания количественных данных, имеющих

нормальный закон распределения, использовалось среднее  $\pm$  стандартное (среднеквадратичное) отклонение ( $M \pm \sigma$ ). Описание данных, не имеющих нормальный закон распределения, проводилось с помощью медианы и квартилей ( $Me [Q25; Q75]$ ).

Для анализа и сравнения данных, не имеющих нормальное распределение, на выборке с тремя и более группами исследования, применялся непараметрический критерий Краскела-Уоллиса (H); для выявления межгрупповых различий (сравнение двух выборок) - непараметрический критерий Манна-Уитни (U). Для анализа дихотомических качественных независимых данных использовался критерий Хи-квадрат ( $\chi^2$ ) Пирсона. Для оценки взаимосвязи между количественными признаками использовался ранговый коэффициент корреляции Спирмена ( $r_s$ ).

При проведении молекулярно-генетического анализа проверку соответствия наблюдаемых частот генотипов исследуемых полиморфных вариантов гена ожидаемым их частотам при соответствии равновесию Харди-Вайнберга проводили с помощью критерия  $\chi^2$  с поправкой Йетса. Для сравнения частот аллелей и генотипов в группах исследования использовали  $\chi^2$  или точный тест Фишера. Об ассоциации разных генотипов с наличием ООЯ и уровнем опухолевого маркера HE-4 в сыворотке крови судили по величине отношения шансов (Odds Ratio – OR) с расчётом 95 % доверительного интервала (Confidence Interval – CI). При OR менее 1 судили об отрицательной связи между признаками, при OR более 1 – о положительной их связи.

Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

Прогностическая значимость исследуемых методов оценивалась с применением показателей чувствительности, специфичности и площади под ROC-кривой.

Чувствительность метода (SE, доля позитивных результатов теста в группе больных пациентов) рассчитывалась по формуле:

$$SE = \frac{TP}{D^-} \times 100\% ,$$

где

TP – истинно положительные результаты исследования;

$D^-$  – количество всех заболевших.

Специфичность метода (SP, доля негативных результатов теста в группе здоровых пациентов) рассчитывалась по формуле:

$$SP = \frac{TN}{D} \times 100\% ,$$

где

TN – количество истинно отрицательных результатов исследования;

D – количество здоровых пациентов.

Помимо этого был проведен ROC-анализ с расчётом площади под ROC-кривой (AUC–area under ROC curve) – количественной интерпретации вышеназванного статистического анализа, характеризующей соотношение чувствительности и специфичности метода (чем выше показатель AUC, тем более информативен метод исследования).

## ГЛАВА 3

### РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

#### 3.1 Результаты ретроспективного исследования

С целью оценки частоты выявления доброкачественных и злокачественных процессов у женщин с ООЯ различных возрастных групп, поступающих в стационары негинекологического профиля, был проведен ретроспективный анализ 2177 протоколов патологоанатомического исследования женщин, умерших в клиниках ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России в период с 1976 по 2016 гг. В 100 (4,6 %) протоколах содержалось описание макро- и/или микроскопического исследования патологически измененных яичников, из них 51 (2,4 %) – протоколы секций пациенток младше 55 лет, 49 (2,2 %) – старше 55 лет (постменопаузального периода). На основании данных протоколов аутопсий была изучена морфология ООЯ.

Возраст пациенток на момент смерти варьировал от 18 до 85 (52,5 [41,0-68,0]) лет.

Смерть 31 (31 %) женщины наступила по причине воспалительных заболеваний различных органов и тканей и их осложнений (гнойный пиелонефрит, панкреатит, дивертикулит, дерматомиозит, аппендицит, эндокардит, холецистит, менингит, гепатит, флегмона мягких тканей), 30 (30 %) – вследствие сердечно-сосудистых заболеваний (инфаркта миокарда у 22 (22 %), инсульта головного мозга у 8 (8 %)). У 27 (27 %) пациенток смерть наступила вследствие злокачественных новообразований различных локализаций (молочных желез, легких, плевры, желудка, кишечника, тела матки, яичников, крови). Реже причинами смерти являлись осложнения следующих заболеваний: язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК) – 3 (3 %), сахарный диабет – 2 (2 %), бронхиальная астма – 3 (3 %), эпилепсия – 1 (1 %), туберкулез брюшины – 1 (1 %), псориаз – 1 (1 %), интраоперационное ранение внутренней подвздошной артерии – 1 (1 %). Ведущими причинами смерти пациенток младше 55 лет оказались воспалительные заболевания различных органов, в возрасте старше 55 лет – заболевания системы кровообращения (таблица 1).



Таблица 1 – Причины смерти пациенток в группе ретроспективного исследования

Причины смерти	Общая группа исследования (n=100)	Пациентки в возрасте младше 55 лет (n=51)		Пациентки в возрасте старше 55 лет (n=49)		Уровень значимости различий (p)
	Количество пациенток	Количество пациенток	Локализация	Количество пациенток	Локализация	
Сердечно-сосудистые заболевания	30 (30,0 %)	8 (15,7 %)	Инфаркт миокарда, инсульт головного мозга	22 (44,9 %)	Инфаркт миокарда, инсульт головного мозга	0,002
Злокачественные новообразования	27 (27,0 %)	13 (25,5 %)	Тело матки, кишечник, молочные железы, желудок, плевра, лейкоз	14 (28,6 %)	Яичники, желудок, кишечник, легкие	0,729
Воспалительные заболевания	31 (31,0 %)	19 (37,3 %)	Головной мозг, мягкие ткани, суставы, печень, легкие, почки, маточные придатки, поджелудочная железа, аппендикс	12 (24,5 %)	Мягкие ткани, кишечник, желчный пузырь, почки	0,168
Сахарный диабет	2 (2,0 %)	2 (3,9 %)	–	–	–	0,495
Бронхиальная астма	3 (3,0 %)	3 (5,8 %)	–	–	–	0,243
Язвенная болезнь	3 (3,0 %)	3 (5,8 %)	Желудок, ДПК	–	Желудок, ДПК	0,243
Эпилепсия	1 (1,0 %)	1 (2,0 %)	–	–	–	1,0
Туберкулез	1 (1,0 %)	–	–	1 (2,0 %)	Брюшина	0,490
Псориатическая эритродермия	1 (1,0 %)	1 (2,0 %)	–	–	–	1,0
Ранение внутренней подвздошной артерии	1 (1,0 %)	1 (2,0 %)	–	–	–	1,0

У 84 (84 %) пациенток ООЯ не были указаны в заключительном клиническом диагнозе, то есть стали «находкой» при проведении патологоанатомического исследования. Размеры ООЯ, впервые выявленных на аутопсии, варьировали от 6 до 160 (40,0 [22,5; 60,0]) мм.

По результатам гистологического исследования, у 89 (89 %) женщин были верифицированы ДОЯ, у 11 (11%) – ЗОЯ (таблица 2). Возраст пациенток со ЗОЯ на момент смерти составлял от 60 лет до 81 года (67 [63,3; 77,0] лет), то есть женщины находились в периоде постменопаузы. Таким образом, у 8 из 49 (16,3 %) пациенток в постменопаузе был диагностирован первичный РЯ (то есть, у каждой шестой пациентки в постменопаузе ООЯ

являлось злокачественным). У 3 из 51 (5,9 %) пациенток младше 55 лет (в возрасте 18, 32 и 37 лет) были обнаружены метастатические поражения яичников.

Таблица 2 – Морфология объёмных образований яичников, выявленных в группе ретроспективного исследования

Гистологический тип опухоли		Общая группа исследования (n=100)	Группа пациенток младше 55 лет (n=51)	Группа пациенток старше 55 лет (n=49)	Уровень значимости различий (p)
<b>ЭПИТЕЛИАЛЬНЫЕ ОПУХОЛИ</b>		31 (31,0 %)	14 (27,5 %)	17 (34,7 %)	0,434
	Серозная цистаденома	23 (23,0 %)	13 (25,5 %)	10 (20,5 %)	0,547
	Серозная аденофиброма	1 (1,0 %)	–	1 (2,0 %)	0,490
	<b>Серозная карцинома</b>	<b>2 (2,0 %)</b>	–	<b>2 (4,1 %)</b>	0,238
	Муцинозная цистаденома	1 (1,0 %)	1 (2,0 %)	–	1,0
	<b>Муцинозная карцинома</b>	<b>3 (3,0 %)</b>	–	<b>3 (6,1 %)</b>	0,114
	Эндометриоидная киста	1 (1,0 %)	–	1 (2,0 %)	0,490
<b>ОПУХОЛИ СТРОМЫ ПОЛОВОГО ТЯЖА</b>		2 (2,0 %)	–	2 (4,1)	0,238
	Фиброма	2 (2,0 %)	–	2 (4,1 %)	0,238
<b>ГЕРМИНОГЕННЫЕ ОПУХОЛИ</b>		3 (3,0 %)	1 (2,0 %)	2 (4,1 %)	0,614
	Зрелая тератома	2 (2,0 %)	1 (2,0 %)	1 (2,0 %)	0,978
	<b>Эмбриональный рак</b>	<b>1 (1,0 %)</b>	–	<b>1 (2,0 %)</b>	0,490
<b>ОПУХОЛЕПОДОБНЫЕ ПОРАЖЕНИЯ</b>		59 (59,0 %)	33 (64,6 %)	26 (53,1 %)	0,237
<b>Недифференцированный рак яичника</b>		<b>2 (2,0 %)</b>	–	<b>2 (4,1 %)</b>	0,238
Метастатическое поражение яичника		3 (3,0 %)	3 (5,9 %)	–	0,243

В структуре ДОЯ как среди пациенток младше 55 лет, так и у женщин старше 55 лет, наиболее распространены были опухолеподобные поражения (33 (64,6 %) и 26 (53,1 %) соответственно), представленные фолликулярными кистами, простыми (неклассифицируемыми) кистами, кистами желтого тела, стромальным гипертекозом и фиброматозом яичников; а также эпителиальные опухоли яичников (14 (27,5 %) и 12 (24,5 %) соответственно). Помимо этого, были идентифицированы опухоли стромы полового тяжа (фиброма у 2 пациенток старше 55 лет) и герминогенные опухоли в варианте зрелой тератомы у 2 больных (по 1 пациентке в каждой возрастной группе). Статистически значимых различий при сравнении частоты встречаемости различных гистологических типов ООЯ у пациенток младше и старше 55 лет выявлено не было ( $p > 0,05$ ).

Выявленные у пациенток постменопаузального возраста ЗОЯ были представлены следующими гистологическими типами: серозная цистаденокарцинома – 2 (4,1 %), муцинозная цистаденокарцинома – 3 (6,1 %), эмбриональный РЯ – 1 (2,0 %), недифференцированный РЯ – 2 (4,1 %).

Первичной локализацией метастатических опухолей, поразивших яичники у 3 пациенток группы ретроспективного исследования, являлись: желудок (метастаз Крукенберга), мезотелиома плевры и острый миелобластный лейкоз.

Размеры ДОЯ варьировали от 3 до 195 (30 [15; 40]) мм, ЗОЯ – от 20 до 240 (80 [40; 130]) мм. Размеры ЗОЯ достоверно превышали размеры ДОЯ ( $U=1725$ ;  $Z=-3,52$ ;  $p=0,0001$ ), при этом у 3 из 8 (37,5 %) пациенток с РЯ в постменопаузе размеры опухолей были менее 4 см.

В заключительном клиническом диагнозе РЯ был указан у 4 из 8 больных (50 %), в заключительном патологоанатомическом (как основной) – у 7 из 8 (87,5 %). У 4 (50 %) пациенток с ЗОЯ, указанными в заключительном клиническом диагнозе, были обнаружены множественные отдаленные метастазы и верифицирована IV стадия заболевания. В протоколах патологоанатомического вскрытия 4 (50 %) пациенток с ЗОЯ, впервые диагностированными в ходе аутопсии, были описаны изменения, характеризующие поражение яичников и брюшины малого таза; данных о распространении опухолевого процесса по брюшине за пределы малого таза и наличии отдаленных метастазов у данных пациенток получено не было, что свидетельствовало об обнаружении начальных (I–II) стадий РЯ.

Таким образом, по результатам анализа протоколов патологоанатомического исследования, частота выявления ООЯ у пациенток стационаров негинекологического профиля составила 4,6 %. Наиболее распространёнными ООЯ являлись опухолеподобные поражения, опухолевидные процессы и истинные доброкачественные опухоли яичников. Тем не менее, у каждой шестой пациентки с ООЯ в постменопаузе был верифицирован РЯ, у половины из которых диагноз был поставлен только в ходе аутопсии, когда были выявлены начальные (I–II) стадии онкологического заболевания.

Полученные данные еще раз подтверждают сложность обнаружения ЗОЯ на начальных стадиях, что свидетельствует об актуальности и важности проблемы прогнозирования характера ООЯ и формирования групп риска по наличию РЯ на этапе предоперационного обследования.

### 3.2 Общая характеристика группы проспективного исследования (клинико-anamнестические и лабораторно-инструментальные данные)

На втором этапе было проведено проспективное исследование, в котором приняли участие 124 пациентки гинекологической клиники ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России и ОГАУЗ «ТООД», поступившие для хирургического лечения по поводу ООЯ в период с 2015 по 2018 гг.

Возраст пациенток варьировал от 18 до 87 (46 [33; 57]) лет. В группу исследования вошли 70 (56,5 %) женщин пременопаузального периода в возрасте от 18 до 55 (35 [30; 41]) лет и 54 (43,5 %) больных постменопаузального периода в возрасте от 42 до 87 (58 [54; 64]) лет. Длительность постменопаузы составляла от 1 года до 40 (8 [5; 15]) лет.

Больные с верифицированными ДОЯ находились в возрасте от 18 до 75 (42 [32; 56]) лет, пациенты со ЗОЯ – от 26 до 87 (55 [46; 68]) лет (рисунок 4). Пациенты со ЗОЯ были статистически значимо старше женщин с ДОЯ ( $U=685,5$ ;  $Z=-3,613$ ;  $p<0,0001$ ).

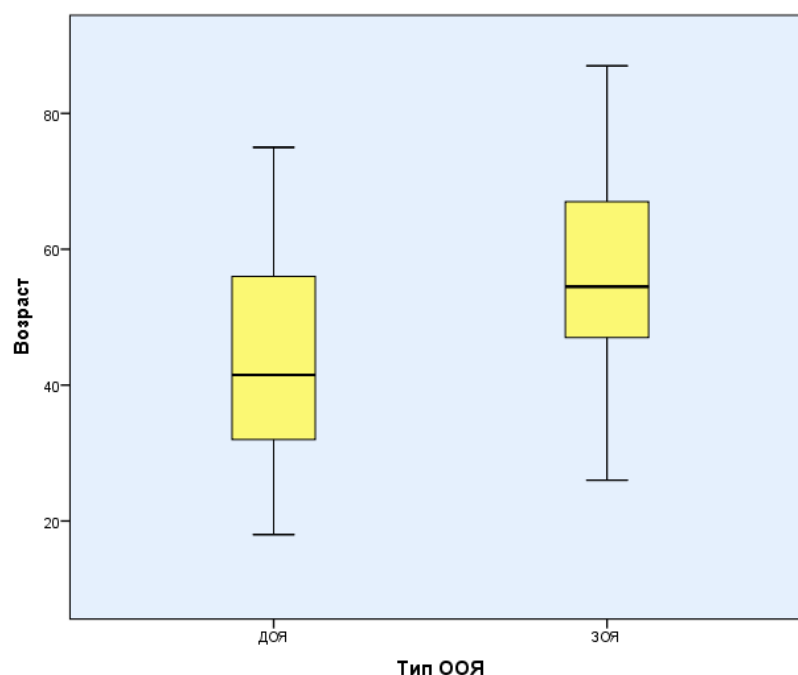


Рисунок 4 – Возраст пациенток с доброкачественными и злокачественными объёмными образованиями яичников в исследуемой группе

При сборе **семейного анамнеза** было выяснено, что у родственников 18 (14,5 %) женщин (14 (14,3 %) пациенток с ДОЯ и 4 (15,4 %) больных с РЯ) были когда-либо диагностированы злокачественные новообразования различных локализаций. У 7 (5,6 %) пациенток группы исследования родственницы первой степени родства по женской линии имели злокачественные новообразования яичников, молочных желез и кишечника. После

хирургического лечения и гистологического исследования операционного материала, у всех вышеупомянутых 7 пациенток были верифицированы ДОЯ. Две из четырех пациенток со ЗОЯ и отягощенной наследственностью по онкологическим заболеваниям не смогли указать локализацию злокачественных процессов у родственников в связи с выявлением рака на IV стадии и множественными метастазами; одна женщина сообщила о раке желудка у деда, еще одна пациентка – о лейкозе у отца.

**Длительность заболевания.** Период времени от момента первого выявления ООЯ при гинекологическом обследовании или УЗИ ОМТ до хирургического вмешательства варьировал от 1 месяца до 20 лет, медианное среднее составило 6 [3; 12] месяцев. У пациенток с ДОЯ промежуток времени от обнаружения ООЯ до операции составлял от 1 месяца до 20 лет (6 [4; 24] месяцев), а у пациенток со ЗОЯ – от 1 месяца до 10 лет (3 [2; 8] месяца).

**Результаты инструментальных исследований. УЗИ ОМТ.** Размеры ООЯ, описанные при УЗИ ОМТ, составляли от 6 до 300 (49 [27; 90]) мм. В группе пациенток пременопаузального периода ООЯ по данным УЗИ ОМТ имели размеры от 15 до 290 (48 [32; 80]) мм, в группе постменопаузальных больных – от 6 до 300 (50 [20; 104]) мм. Достоверных различий между размерами ООЯ по данным УЗИ ОМТ у пациенток до и после наступления менопаузы не выявлено ( $U=1842,5$ ;  $Z=-0,239$ ;  $p=0,811$ ).

ДОЯ имели размеры от 6 до 200 (45 [26; 75]) мм, ЗОЯ характеризовались размерами от 13 до 300 (100 [50; 137]) мм (рисунок 5). Размеры ЗОЯ статистически значимо превышали размеры ДОЯ ( $U=590,5$ ;  $Z=-4,196$ ;  $p<0,0001$ ).

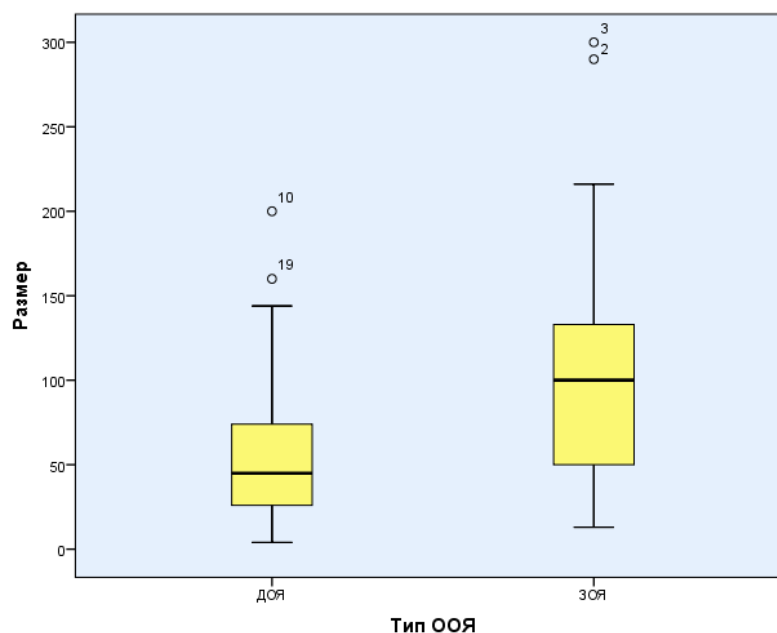


Рисунок 5 – Размеры доброкачественных и злокачественных объёмных образований яичников у пациенток группы исследования

Монолатеральное поражение было характерно для 85 (68,5 %) участниц исследования, билатеральное – для 39 (31,5 %). Среди пациенток с ДОЯ у 70 (71,4 %) локализация образований была монолатеральной, у 28 (28,6 %) – билатеральной. У больных РЯ монолатеральный процесс при УЗИ ОМТ был описан в 15 (57,7 %) случаях, билатеральный – в 11 (42,3 %). Статистически значимых различий в частоте моно- и билатерального поражения яичников в группах пациенток с ДОЯ и ЗОЯ не выявлено ( $\chi^2=1,798$ ;  $p=0,18$ ).

Помимо ООЯ у 16 (12,9 %) пациенток (5 (7,1 %) пременопаузального периода и 11 (20,4 %) в постменопаузе) при УЗИ ОМТ была описана миома матки с различной локализацией и размерами узлов.

Кровоток в ООЯ в режиме ЦДК при УЗИ ОМТ был оценен у 42 (33,9 %) пациенток, у 33 (26,6 %) из которых были впоследствии верифицированы ДОЯ, а у 9 (7,3 %) – РЯ. Отсутствие кровотока было зарегистрировано у 20 (16,1 %) пациенток, при последующем гистологическом исследовании операционного материала у 12 (9,7 %) из них были обнаружены истинные доброкачественные опухоли яичников, у 5 (4 %) – эндометриоидные кисты, у 3 (2,4 %) – опухолевидные образования и опухолеподобные процессы яичников.

У 11 (8,9 %) участниц исследования при УЗИ с ЦДК определялись единичные цветовые локусы по периферии ООЯ: у 5 (4,1 %) пациенток с истинными доброкачественными опухолями яичников, 3 (2,4 %) – с эндометриоидными кистами, 2 (1,6 %) – с опухолеподобными процессами и у 1 (0,8 %) женщины с РЯ. У 11 (8,9 %) пациенток определялся выраженный кровоток в структуре ООЯ, у 8 (6,5 %) из которых впоследствии был гистологически верифицирован РЯ, у 3 (2,4 %) – истинные доброкачественные опухоли и опухолевидные образования яичников.

**Магнитно-резонансная томография** органов малого таза была выполнена 42 (33,9 %) пациенткам с ООЯ (34 (34,7 %) с ДОЯ и 8 (30,8 %) со ЗОЯ). Результаты МРТ ОМТ у большинства пациенток подтверждали данные, полученные при УЗИ ОМТ (о локализации, размерах, форме и структуре ООЯ, наличии жидкости в брюшной полости) Только у 2 (1,6 %) женщин в постменопаузе дополнительно были описаны увеличенные забрюшинные лимфатические узлы, впоследствии у них были идентифицированы ЗОЯ. У остальных 40 (32,3 %) участниц исследования при МРТ не было выявлено каких-либо сведений, дополнительных к данным УЗИ ОМТ, которые могли бы повлиять на тактику дальнейшего ведения пациенток.

**Фиброгастродуоденоскопия** на этапе предоперационного обследования была выполнена 93 (75 %) участницам исследования (50 (71,4 %) пациенткам пременопаузального

периода и 43 (79,6 %) - постменопаузального). У 24 (19,4 %) женщин при обследовании не было выявлено патологии слизистой пищевода и желудка. У 53 (42,7 %) пациенток был диагностирован поверхностный гастрит, у 9 (7,3 %) – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, у 6 (4,8 %) – грыжи пищеводного отверстия диафрагмы. У 1 (0,8 %) женщины был обнаружен полип (доброкачественный по результатам гистологического исследования биоптата последнего).

**Колоноскопия** в рамках предоперационного обследования была проведена 59 (47,6 %) пациенткам группы исследования: 25 (35,7 %) пациенткам пременопаузального периода и 34 (63 %) женщинам в постменопаузе. Пациентки постменопаузального периода группы исследования чаще обследовались методом колоноскопии при подготовке к операции по поводу ООЯ ( $\chi^2=9,075$ ;  $p=0,003$ ). У 20 (16,2 %) женщин не было выявлено патологии рельефа слизистой толстого кишечника. Долихосигма была диагностирована 17 (13,8 %) пациенткам, дивертикулярная болезнь – 4 (3,2 %), колит – 3 (2,4 %), синдром раздраженного кишечника – 2 (1,6 %) женщинам. У 7 (5,6 %) пациенток при колоноскопии были выявлены полипы разных отделов толстого кишечника, по результатам гистологического исследования биоптатов – доброкачественные. Компрессия толстого кишечника извне наблюдалась у 6 (4,8 %) женщин, по данным УЗИ ОМТ размеры ООЯ у них составляли от 80 до 216 мм. У 13 (10,5 %) пациенток вышеперечисленные патологические изменения сочетались с хроническим геморроем в стадии ремиссии.

**Жалобы.** При поступлении в стационар субъективные жалобы предъявляли 88 (71 %) женщин. Статистически значимых различий по частоте предъявления жалоб между пациентками пре- и постменопаузального периодов выявлено не было ( $\chi^2=2,975$ ;  $p=0,085$ ). Среди пациенток с ДОЯ жалобы были характерны для 63 (64,3 %) женщин, среди больных РЯ – для 25 (96,2 %) ( $\chi^2=10,129$ ;  $p=0,001$ ).

Наиболее часто участницы исследования отмечали боли различного характера и интенсивности в гипогастральной и подвздошных областях (57 (46 %)). Реже женщин беспокоило сочетание болей с увеличением живота в размерах, ощущением дискомфорта и объёмного образования в брюшной полости и малом тазу (11 (9,0 %)), средние размеры ООЯ у этих пациенток, описанные при УЗИ ОМТ, –  $116 \pm 70$  мм. Увеличение размеров живота в отсутствие болей и какого-либо дискомфорта отмечали 3 (2,4 %) участницы исследования. Снижение массы тела помимо болей внизу живота отметили 3 (2,4 %) женщины из группы исследования; сочетание снижения массы тела с болями и увеличением живота в размерах – 3 (2,4 %); сочетание болей со склонностью к запорам – 2 (1,6 %), с общей слабостью – 1 (0,8 %). Жалобы только на нарастающую общую слабость предъявляли 2 (1,6 %) пациентки из

исследуемой группы. У 2 (1,6 %) пациенток ООЯ были выявлены при обследовании по поводу аномальных маточных кровотечений (АМК), у 4 (3,2 %) женщин пременопаузального периода – по поводу бесплодия. Распределение жалоб в зависимости от менопаузального статуса пациенток и характера ООЯ представлено в таблице 3.

Таблица 3 – Жалобы, предъявляемые пациентками с объёмными образованиями яичников

Жалобы, причины обращения к врачу	Пациентки до наступления менопаузы (n=70)	Пациентки в постменопаузе (n=54)	Уровень значимости различий (p)	Пациенты с ДОЯ (n=98)	Пациенты со ЗОЯ (n=26)	Уровень значимости различий (p)
Боли внизу живота и подвздошных областях	36 (51,5 %)	21 (38,9 %)	0,165	47 (47,9 %)	10 (38,5 %)	0,388
Боли и увеличение живота в размерах	11 (15,7 %)	1 (1,9 %)	0,010	10 (10,2 %)	2 (7,7 %)	1,0
Увеличение живота в размерах	1 (1,4 %)	2 (3,7 %)	0,579	2 (2,1 %)	1 (3,8 %)	0,510
АМК	1 (1,4 %)	1 (1,9 %)	1,0	1 (1,0 %)	1 (3,8 %)	0,377
Бесплодие	3 (4,3 %)	–	0,256	3 (3,1 %)	–	1,0
Боли и снижение массы тела	–	3 (5,5 %)	0,079	–	3 (11,6 %)	0,008
Боли и увеличение живота, снижение массы тела	–	3 (5,5 %)	0,079	–	3 (11,6 %)	0,008
Боли и склонность к запорам	–	2 (3,7 %)	0,188	–	2 (7,7 %)	0,043
Боли и общая слабость	1 (1,4 %)	–	1,0	–	1 (3,8 %)	0,210
Общая слабость	1 (1,4 %)	1 (1,9 %)	1,0	–	2 (7,7 %)	0,043
Отсутствие жалоб	16 (22,9 %)	20 (37 %)	0,085	35 (35,7 %)	1 (3,8 %)	0,001

**Хирургическое лечение.** Большинство (98 (79 %)) пациенток группы исследования было прооперировано с применением лапароскопического доступа. Лапаротомия была выполнена 26 (21 %) пациенткам: 4 женщинам с ДОЯ, диаметр которых превышал 100 мм; 22 больным с верифицированным впоследствии РЯ. Объёмы операций, выполненные участницам исследования, определялись с учетом распространенности процесса, возраста и репродуктивного анамнеза.

У 34 (27,4 %) пациенток с ООЯ первым этапом во время операции было выполнено разделение спаек (адгезиолизис). У 6 (4,8 %) пациенток пременопаузального периода помимо основного этапа хирургического вмешательства, связанного с ООЯ, была выполнена консервативная миомэктомия, у 4 (3,2 %) – иссечение / термокаутеризация очагов эндометриоза. Биопсия или резекция большого сальника выполнена 15 (12 %) пациенткам группы исследования.



### 3.3 Морфология объёмных образований яичников у пациенток группы проспективного исследования

По результатам гистологического исследования операционного материала в группе проспективного исследования было идентифицировано 98 (79 %) ДОЯ и 26 (21 %) ЗОЯ. Морфология ООЯ в группе исследования согласно классификации ВОЗ 2014 г. представлена в таблице 4.

Таблица 4 – Морфология объёмных образований яичников в группе исследования

Гистологический тип опухоли		Общая группа исследования (n=124)	Группа пациенток до менопаузы (n=70)	Группа пациенток в постменопаузе (n=54)	Уровень значимости различий (p)
<b>ЭПИТЕЛИАЛЬНЫЕ ОПУХОЛИ</b>		83 (66,9 %)	44 (62,9 %)	39 (72,2 %)	0,272
Серозные	Серозная цистаденома	24 (19,4 %)	10 (14,3 %)	14 (25,9 %)	0,104
	Серозная аденофиброма	3 (2,4 %)	–	3 (5,5 %)	0,080
	<b>Серозная карцинома</b>	<b>18 (14,5 %)</b>	<b>4 (5,7 %)</b>	<b>14 (25,9 %)</b>	0,002
Муцинозные	Муцинозная цистаденома	6 (4,8 %)	3 (4,3 %)	3 (5,5 %)	1,0
	<b>Муцинозная карцинома</b>	<b>5 (4,0 %)</b>	<b>3 (4,3 %)</b>	<b>2 (3,7 %)</b>	1,0
Эндометриоидные	Эндометриоидная киста	24 (19,4 %)	23 (32,9 %)	1 (1,9 %)	0,001
	<b>Эндометриоидная карцинома</b>	<b>1 (0,8 %)</b>	–	<b>1 (1,9 %)</b>	0,435
Светлоклеточные	<b>Светлоклеточная карцинома</b>	<b>2 (1,6 %)</b>	<b>1 (1,4 %)</b>	<b>1 (1,9 %)</b>	1,0
<b>ОПУХОЛИ СТРОМЫ ПОЛОВОГО ТЯЖА</b>		6 (4,8 %)	5 (7,1 %)	1 (1,9 %)	0,231
Истинно стромальные	Фиброма	5 (4,0 %)	4 (5,7 %)	1 (1,9 %)	0,386
	Текома	1 (0,8 %)	1 (1,4 %)	–	1,0
ГЕРМИНОГЕННЫЕ ОПУХОЛИ	Зрелая тератома	10 (8,1 %)	8 (11,4 %)	2 (3,7 %)	0,184
ОПУХОЛЕПОДОБНЫЕ ПОРАЖЕНИЯ И ОПУХОЛЕВИДНЫЕ ПРОЦЕССЫ		25 (20,2 %)	13 (18,6 %)	12 (22,2 %)	0,616

Как следует из таблицы 4, у большинства (57 (46 %)) пациенток были верифицированы доброкачественные эпителиальные опухоли яичников: серозная цистаденома выявлена у 24 (19,4 %) женщин, серозная аденофиброма – у 3 (2,4 %), муцинозная цистаденома – у 6 (4,8 %), эндометриоидные кисты – у 24 (19,4 %) пациенток. Реже выявлялись герминогенные опухоли – зрелая тератома у 10 (8,1 %) пациенток; опухоли стромы полового тяжа в варианте фибромы у 5 (4,0 %) и текомы у 1 (0,8 %) женщины. Эндометриоидные кисты были обнаружены у 24

(19,4 %) пациенток. У 25 (20,2 %) пациенток были выявлены опухолевидные поражения и опухолеподобные процессы яичников, представленные фолликулярными кистами, кистами желтого тела, стромальным гипертекозом и фиброматозом яичников.

Все ЗОЯ (26 (21 %)), выявленные в группе исследования, были представлены эпителиальными типами. В исследуемой группе у 8 (30,8 %) пациенток с РЯ были выявлены опухоли I патогенетического типа (low-grade), у 18 (69,2 %) – II типа (high-grade) [145]. ЗОЯ достоверно чаще были обнаружены в постменопаузе в сравнении с женщинами пременопаузального периода ( $\chi^2=8,827$ ;  $p=0,003$ ).

РЯ был диагностирован на I стадии заболевания у 8 (30,8 %) пациенток, на II – у 2 (7,7 %), на III – у 11 (42,3 %) и на IV – у 5 (19,2 %), таким образом, удельный вес начальных (I–II) стадий РЯ в проведенном исследовании составил 38,5 %, распространенных (III–IV) – 61,5 % (рисунок 6). На распространенных стадиях были выявлены 75 % ЗОЯ I патогенетического типа (low-grade) и 55,6 % II типа (high-grade).



Рисунок 6 – Распределение пациенток с раком яичников исследуемой группы по стадиям заболевания

Следует отметить, что хирургическое лечение 3 из 8 (37,5 %) пациенток с ЗОЯ, диагностированными на I стадии, было проведено в гинекологическом стационаре в связи с тем, что на этапе предоперационного обследования по результатам оценки клинической картины, данных УЗИ ОМТ и определения уровней ОМ СА-125 и НЕ-4 пациентки не были отнесены к группе высокого риска РЯ.

РЯ на начальных стадиях был выявлен у участниц исследования в возрасте от 26 до 67 (49,5 [37,8; 55,3]) лет. Возраст больных с РЯ распространенных стадий варьировал от 39 до 87 (59,0 [52,5; 74,5]) лет. Пациентки с ЗОЯ, выявленными на III–IV стадиях были статистически значимо старше не только пациенток с ДОЯ ( $U=293,5$ ;  $Z=-4,003$ ;  $p<0,001$ ), но и пациенток с РЯ начальных стадий ( $U=35,5$ ;  $Z=-2,346$ ;  $p=0,017$ ). Для больных РЯ на ранних (I–II) стадиях были характерны те же жалобы, что и для пациенток с ДОЯ: боли внизу живота и подвздошных областях отмечали 8 (80 %) женщин, сочетание болей с увеличением живота в размерах – 1 (10 %) и только увеличение размеров живота – 1 (10 %) участница исследования. На поздних

стадиях РЯ пациентки чаще дополнительно предъявляли жалобы на слабость и снижение массы тела, которые не были характерны для женщин с ДОЯ и ЗОЯ I–II стадий.

По данным УЗИ ОМТ у больных с РЯ I–II стадий в проекции яичников визуализировались образования с четкими ровными контурами. У 30 % больных структура ЗОЯ по данным УЗИ ОМТ была однородна, у 70 % были выявлены перегородки и солидные компоненты в структуре ООЯ, у 50 % – следы жидкости в позадиматочном пространстве. Утолщенные стенки, наличие перегородок и пристеночных компонентов были описаны при УЗИ ОМТ и у 27 (27,6 %) пациенток с ДОЯ. У больных РЯ III–IV стадий при УЗИ ОМТ определялись образования более сложной структуры, в ряде случаев без четких контуров и достоверной связи с яичниками, жидкость в малом тазу.

Таким образом, при оценке клинико-anamnestических данных и результатов УЗИ ОМТ у пациенток с ООЯ наибольшие сложности возникают в вопросе определения вероятности наличия ЗОЯ I–II стадий. В подобных ситуациях с целью формирования групп риска пациенток по РЯ, наиболее простым и информативным является определение уровней ОМ в сыворотке крови с последующим расчётом комплексных прогностических индексов, учитывающих результаты иммунологических исследований, УЗИ ОМТ и менопаузальный статус / возраст пациенток (RMI, ROMA, СРН-I).

### 3.4 Прогностическая значимость СА-125, HE-4, RMI, СРН-I и ROMA в определении характера объёмных образований яичников

Значения СА-125, HE-4, RMI, СРН-I и ROMA статистически значимо отличались у пациенток с ДОЯ и ЗОЯ (таблица 5).

Таблица 5 – Значения исследуемых опухолевых маркеров и комплексных методов у пациенток с доброкачественными и злокачественными объёмными образованиями яичников

Опухолевый маркер или прогностический метод	Значения при доброкачественных объёмных образованиях яичников	Значения при злокачественных объёмных образованиях яичников	Значимость различий
СА-125, Ед/мл	0,5 – 260,0 (15 [10,0; 29,4])	1,5 – 1075,4 (180,5 [62,2; 419,5])	U=306,0 p<0,0001
RMI	0,6 – 766,0 (32,7 [14,0; 65,4])	24,0 – 17206,4 (1048,8 [308; 2190,2])	U=103,5 p<0,0001
HE-4*, пмоль/л	8,8 – 96,2 (37,0 [30,5; 44,5])	42,9 – 371,4 (95,1 [57,8; 198,0])	U=31,5 p<0,0001
HE-4#, пмоль/л	28,8 – 134,0 (46,4 [40,7; 52,5])	37,3 – 1500,0 (334,4 [81,6; 755,8])	U=94,0 p<0,0001
СРН-I	-9,3164 – (-0,1819) (-4,7002 [-5,4009; -4,1889])	-5,3043 – 4,6216 (-0,2219 [-2,1538; -2,1282])	U=156,0 p<0,0001

Продолжение таблицы 5

ROMA*, %	0,1 – 27,3 (4,0 [2,5; 6,9])	6,5 – 91,7 (46,0 [12,0; 70,2])	U=22,5 p<0,0001
ROMA#, %	1,4 – 65,8 (9,2 [5,6; 12,9])	3,0 – 99,0 (84,4 [25,6; 95,9])	U=60,5 p<0,0001

Примечание: \* – значения диагностических тестов у пациенток в пременопаузальном периоде; # – значения диагностических тестов у пациенток постменопаузального периода; U – критерий Манна-Уитни; p – уровень значимости различий.

При статистическом анализе была выявлена слабая положительная линейная зависимость между уровнем СА-125 и размером ООЯ ( $r_s=0,309$ ;  $p=0,001$ ), а также между размером ООЯ и значениями диагностических тестов RMI ( $r_s=0,275$ ;  $p=0,003$ ), СРН-I ( $r_s=0,297$ ,  $p=0,001$ ) и ROMA ( $r_s=0,220$ ;  $p=0,017$ ), в формулы расчёта которых входит СА-125.

При анализе соответствия уровней исследуемых ОМ и комплексных прогностических методов гистологическим типам ДОЯ, выявленным у пациенток группы исследования, статистически значимая связь была обнаружена только для СА-125, уровень которого был значительно выше у пациенток с эндометриоидными кистами яичников (таблица 6, рисунок 7). Выявление связей между уровнями исследуемых диагностических тестов и гистологическими типами ЗОЯ не проводилось в связи с небольшим объёмом выборки для подобного анализа.

Таблица 6 – Показатели наличия связи между исследуемыми методами и гистологическими типами объёмных образований яичников

Опухолевый маркер или комплексный метод	Критерий Краскела – Уоллеса (H)	Уровень значимости (p)
СА-125, Ед/мл	22,573	<b>0,002</b>
RMI	12,715	0,079
HE-4*, пмоль/л	8,562	0,479
HE-4#, пмоль/л	13,226	0,153
СРН-I	13,508	0,061
ROMA*, %	9,025	0,435
ROMA#, %	12,227	0,198

Примечание: \* – значения диагностических тестов у пациенток в пременопаузальном периоде; # – значения диагностических тестов у пациенток постменопаузального периода.

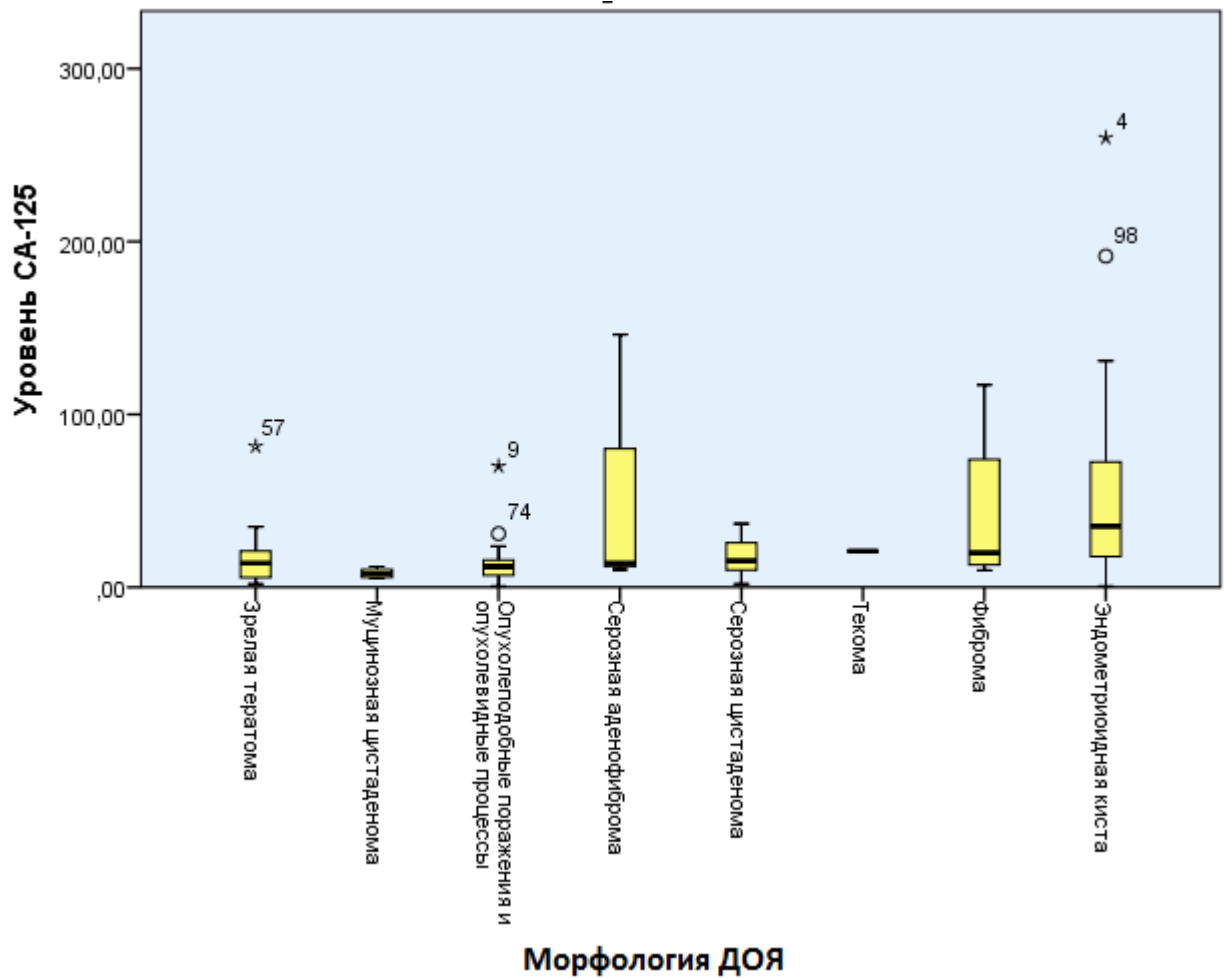


Рисунок 7 – Уровни СА-125 у пациенток с доброкачественными объёмными образованиями яичников

На этапе предоперационного обследования уровень **СА-125** превышал дискриминационный (35 Ед/мл) и был истинно положительным у 20 из 26 (76,9 %) пациенток со ЗОЯ.

Ложноположительные результаты СА-125 были выявлены у 18 из 98 (18,4 %) больных: у пациенток с эндометриоидными кистами (n=12, значения СА-125 от 40 до 260 Ед/мл, размеры ООЯ от 15 до 130 мм), фибромами (n=3, значения СА-125 от 74 до 146,2 Ед/мл, размеры ООЯ от 100 до 112 мм), серозными цистаденомами (n=2, значения СА-125 36 и 70 Ед/мл, размеры ООЯ 43 и 87 мм соответственно), зрелой тератомой (n=1, СА-125=81,5 Ед/мл, диаметр ООЯ 32 мм).

Онкомаркер СА-125 оказался ложноотрицательным у 6 из 26 (23,1 %) пациенток с ЗОЯ: у 3 пациенток с серозными карциномами (уровни СА-125 составили 14,2 Ед/мл, 17 Ед/мл и 20 Ед/мл, диаметр опухолей – 100 мм, 103 мм и 36 мм соответственно), у пациентки с муцинозной карциномой (СА-125=1,5 Ед/мл, размер опухоли 160x112 мм) и 2 женщин со светлоклеточными

карциномами яичников (значения СА-125 –31 Ед/мл и 27 Ед/мл, размеры опухолей 216x160 мм и 80x60 мм соответственно). Из 6 пациенток с ложноотрицательными результатами СА-125 (83,3 %) находились в постменопаузальном периоде, 1 женщина со светлоклеточной карциномой яичника – в пременопаузальном. Длительность заболевания составляла от 2 месяцев до 1 года, РЯ был диагностирован на III–IV стадиях у 5 из 6 (83,3 %) больных. Чувствительность (Se) СА-125 в проведенном исследовании составила 76,9 %, специфичность (Sp) – 81,6 %, площадь под ROC – кривой (AUC) – 0,793.

Значение **RMІ** в проведенном исследовании оказалось истинно положительным (более 200) у 23 из 26 (88,5 %) пациенток со ЗОЯ.

Ложноположительный результат индекса **RMІ** был отмечен у 6 (6,1 %) пациенток с ДОЯ, у которых были идентифицированы следующие варианты ООЯ: эндометриоидные кисты (n=4, значения **RMІ** от 236 до 766, размеры ООЯ от 27 до 100 мм), фиброма (n=1, **RMІ**=467, диаметр ООЯ 112 мм) и серозная аденофиброма (n=1, **RMІ**=584,8, диаметр ООЯ 100 мм). У всех пациенток с ложноположительными результатами **RMІ** наблюдались уровни СА-125, превышающие дискриминационный.

Индекс **RMІ** показал 3 (11,5 %) ложноотрицательных результата: у больных в постменопаузе со светлоклеточной и с муцинозной карциномами яичников (значения **RMІ** – 124 и 24; размеры опухолей 216x160 мм и 160x112 мм соответственно), а также у женщины пременопаузального периода со светлоклеточной карциномой яичника (**RMІ** был равен 108 при размерах ЗОЯ 80x60 мм) Индекс малигнизации в проведенном нами исследовании характеризовался чувствительностью (Se) 88,5 % при специфичности (Sp) 93,9 %, площадью под ROC – кривой (AUC) – 0,912.

Истинно положительные результаты **OM HE-4** (более 70 пмоль/л в пременопаузальном периоде и более 140 пмоль/л в постменопаузе) были отмечены только у 15 из 26 (57,7 %) пациенток со ЗОЯ.

Ложноположительные результаты анализа на **HE-4** были выявлены у 3 (3,1 %) пациенток пременопаузального периода с ДОЯ: у 2 с эндометриоидными кистами яичников (**HE-4**=92,1 пмоль/л и 96,2 пмоль/л, размеры кист 27 мм и 55 мм соответственно) и у 1 пациентки с фолликулярной кистой яичника в сочетании с кистой желтого тела (**HE-4**=90,8 пмоль/л, диаметр кист 71 мм).

Онкомаркер **HE-4** показал ложноотрицательный результат у 11 (42,3 %) пациенток со ЗОЯ, у которых были верифицированы следующие типы опухолей: серозная карцинома (в постменопаузе n=4, уровень **HE-4** от 39,5 до 98 пмоль/л, размеры опухолей от 33x25 до 180x100 мм; в пременопаузе – n=1, **HE-4**=60,1 пмоль/л, размеры ЗОЯ 125x115 мм), муцинозная

карцинома (n=4; у 2 пациенток пременопаузального периода уровни HE-4 составили 42,9 пмоль/л и 57 пмоль/л при размерах опухолей 120x150 мм и 130x110 мм, у 2 женщин в постменопаузе – значения HE-4 были равны 63,4 пмоль/л и 87,7 пмоль/л при размерах ООЯ 160x112 мм и 300x300 мм соответственно), светлоклеточная карцинома (n=2, HE-4=37,3 пмоль/л у пациентки в постменопаузе и 63 пмоль/л у больной пременопаузального периода, размеры ЗОЯ – 216x160 мм и 80x60 мм соответственно). Чувствительность (Se) HE-4 в проведенном исследовании составила 57,7 %, специфичность (Sp) – 96,9 %, площадь под ROC – кривой (AUC) – 0,773.

Истинные положительные значения индекса Копенгагена **СРН-I** (более 0,07) были отмечены у 12 из 26 (46,2 %) пациенток со ЗОЯ. Ложноположительных результатов расчёта СРН-I в группе исследования не наблюдалось.

Ложноотрицательными были результаты определения СРН-I у 14 (53,8 %) пациенток с ЗОЯ: у 7 женщин с серозными карциномами (СРН-I от -4,4767 до -0,3279, размеры ООЯ от 33x25 до 180x100 мм), 5 больных с муцинозными карциномами (СРН-I от -5,3043 до -0,2506, размеры ООЯ от 130x110 до 300x300 мм), а также у 2 участниц исследования со светлоклеточными карциномами яичников (СРН-I был равен -3,9667 и -3,6738, размеры ООЯ - 216x160 мм и 80x60 мм). Чувствительность (Se) СРН-I в проведенном исследовании составила 46,2 %, специфичность (Sp) – 100 %, площадь под ROC – кривой (AUC) – 0,731.

Истинно положительные результаты определения **ROMA** (более 13,1 % у женщин в пременопаузе и более 27,7 % в постменопаузе) наблюдались у 20 из 26 (76,9 %) пациенток со ЗОЯ.

Алгоритм ROMA превысил верхние границы референсных значений у 5 (5,1 %) пациенток с ДОЯ (ложноположительные результаты): у женщин пременопаузального периода с эндометриоидными кистами (n=2, ROMA=27,3 % и 19 %, размеры кист 27 мм и 55 мм), с фолликулярной кистой в сочетании с кистой желтого тела (n=1, ROMA=24 %, размер ООЯ 71 мм); а также у больных постменопаузального периода с фибромой яичника (n=1, ROMA=37,4%, размер ООЯ 112 мм) и серозной аденофибромой яичника (n=1, ROMA=65,8 % размеры ООЯ 100 мм).

Значение ROMA было ложноотрицательным у 6 (23,1 %) больных РЯ: у 2 пациенток с муцинозными карциномами яичников (у женщины пременопаузального периода ROMA=6,5 %, размер ООЯ 150x120 мм; у пациентки в постменопаузе ROMA=3 %, размер ООЯ 160x160 мм), у больной со светлоклеточной карциномой яичника в постменопаузе (ROMA=14 %, размер ООЯ 216x119 мм) и у 3 участниц исследования с серозными карциномами яичников в постменопаузе (ROMA 10 %, 26 % и 24,4 %, размеры ООЯ – 103x60 мм, 180x135 мм и 36 мм).

соответственно). Чувствительность (Se) ROMA в исследовании составила 76,9 % при специфичности (Sp) 94,9 %, площадь под ROC-кривой (AUC) – 0,878.

Сравнительные данные о прогностической ценности исследуемых ОМ и комплексных методов в плане формирования групп риска по РЯ в проведенном исследовании представлены в таблице 7, ROC-кривые для анализируемых методов – на рисунке 8.

Таблица 7 –Прогностическая значимость СА-125, HE-4, RMI, СРН-I и ROMA в проведенном исследовании

Показатель	СА-125	RMI	HE-4	СРН-I	ROMA
Чувствительность (Se)	76,9 %	88,5 %	57,7 %	46,2 %	76,9 %
Специфичность (Sp)	81,6 %	93,9 %	96,9 %	100,0 %	94,9 %
Площадь под ROC-кривой (AUC)	0,793	0,912	0,773	0,731	0,878

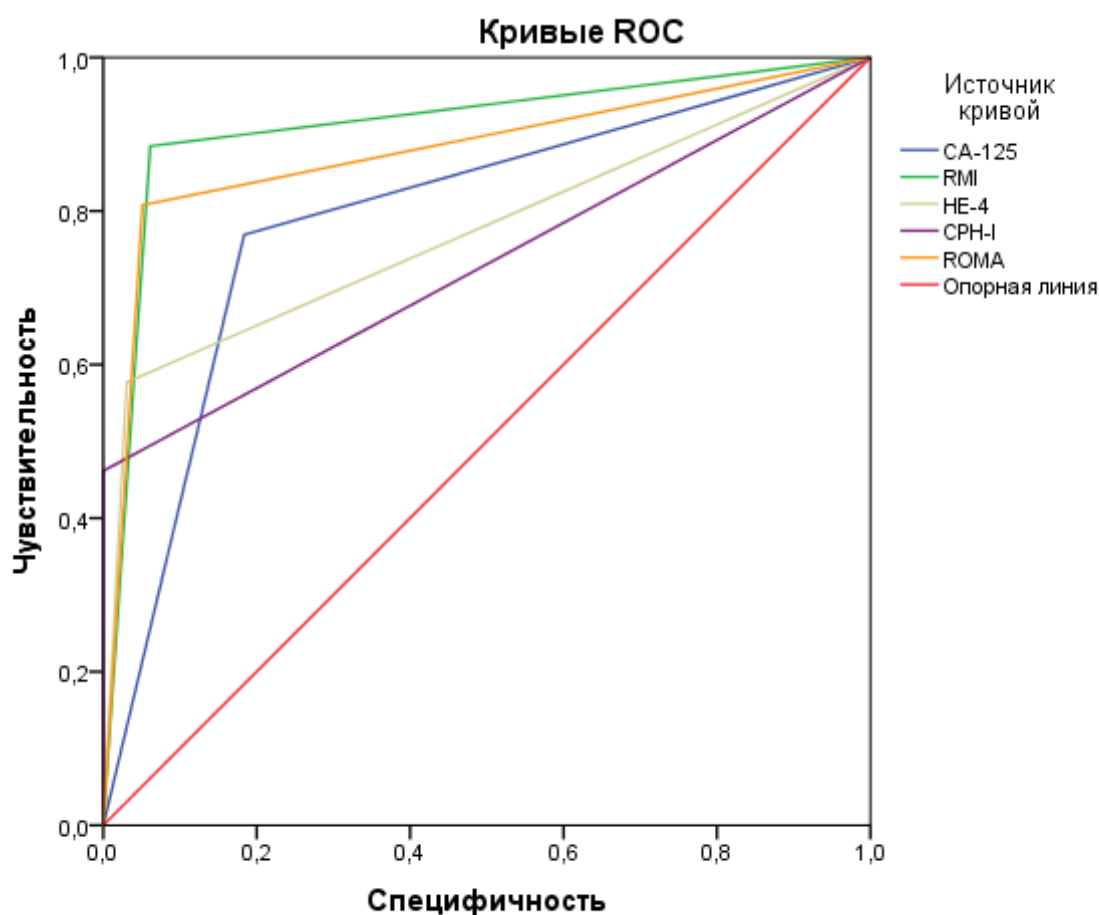


Рисунок 8 – ROC-кривые для методов СА-125, HE-4, RMI, СРН-I и ROMA в проведенном исследовании



Прогностическая значимость СА-125, HE-4, RMI, СРН-I и ROMA при ООЯ в группах пациенток пременопаузального и постменопаузального периодов представлены в таблицах 8 и 9 соответственно, ROC-кривые – на рисунках 9 и 10 соответственно.

Таблица 8 – Прогностическая значимость СА-125, HE-4, RMI, СРН-I и ROMA у пациенток с объёмными образованиями яичников в пременопаузальном периоде

Показатель	СА-125	RMI	HE-4	СРН-I	ROMA
Чувствительность (Se)	87,5 %	87,5 %	50 %	12,5 %	87,5 %
Специфичность (Sp)	74,2 %	93,5 %	95,2 %	100,0 %	95,2 %
Площадь под ROC-кривой (AUC)	0,808	0,905	0,726	0,563	0,913

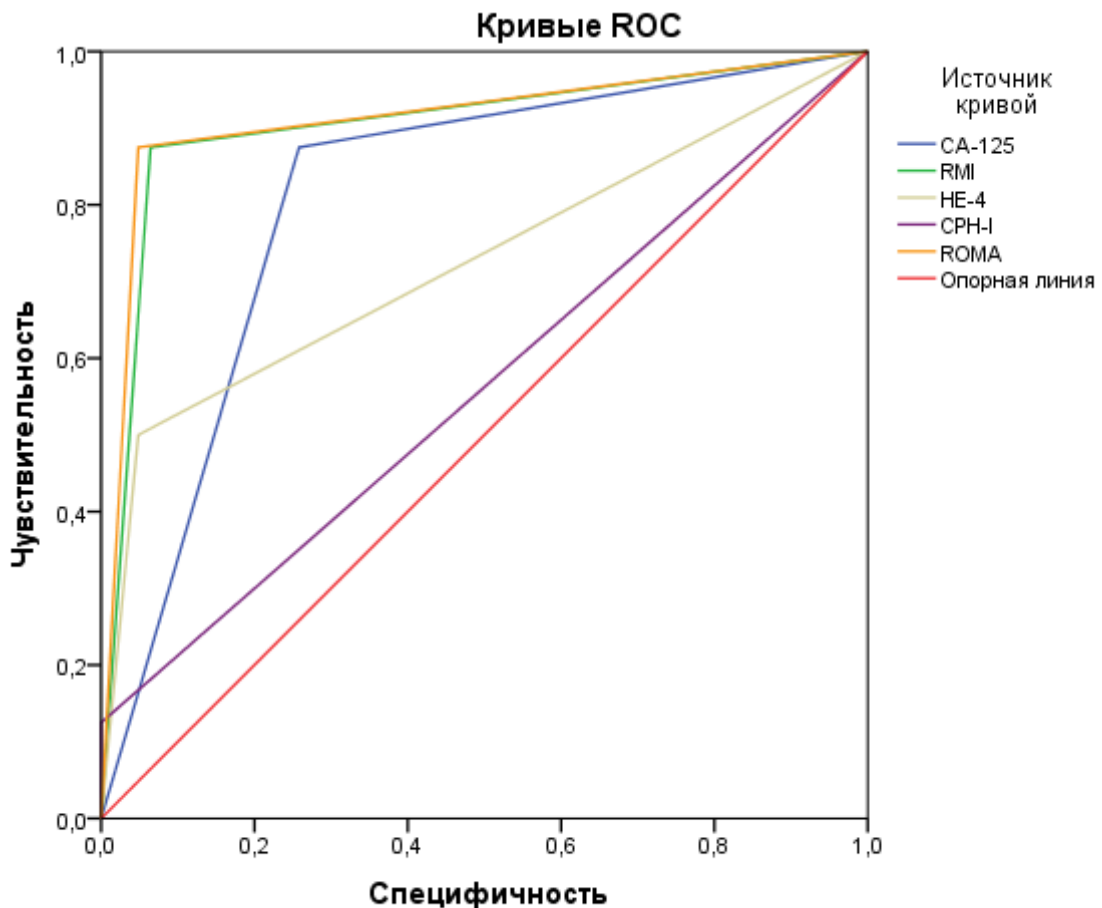


Рисунок 9 – ROC-кривые для методов СА-125, HE-4, RMI, СРН-I и ROMA у пациенток группы исследования пременопаузального периода

Таблица 9 – Прогностическая значимость СА-125, HE-4, RMI, СРН-I и ROMA у пациенток с объёмными образованиями яичников в постменопаузе

Показатель	СА-125	RMI	HE-4	СРН-I	ROMA
Чувствительность	72,2 %	88,9 %	61,1 %	61,1 %	72,2 %
Специфичность	94,4 %	94,4 %	100,0 %	100,0 %	94,4 %
Площадь под ROC-кривой	0,833	0,917	0,806	0,806	0,833

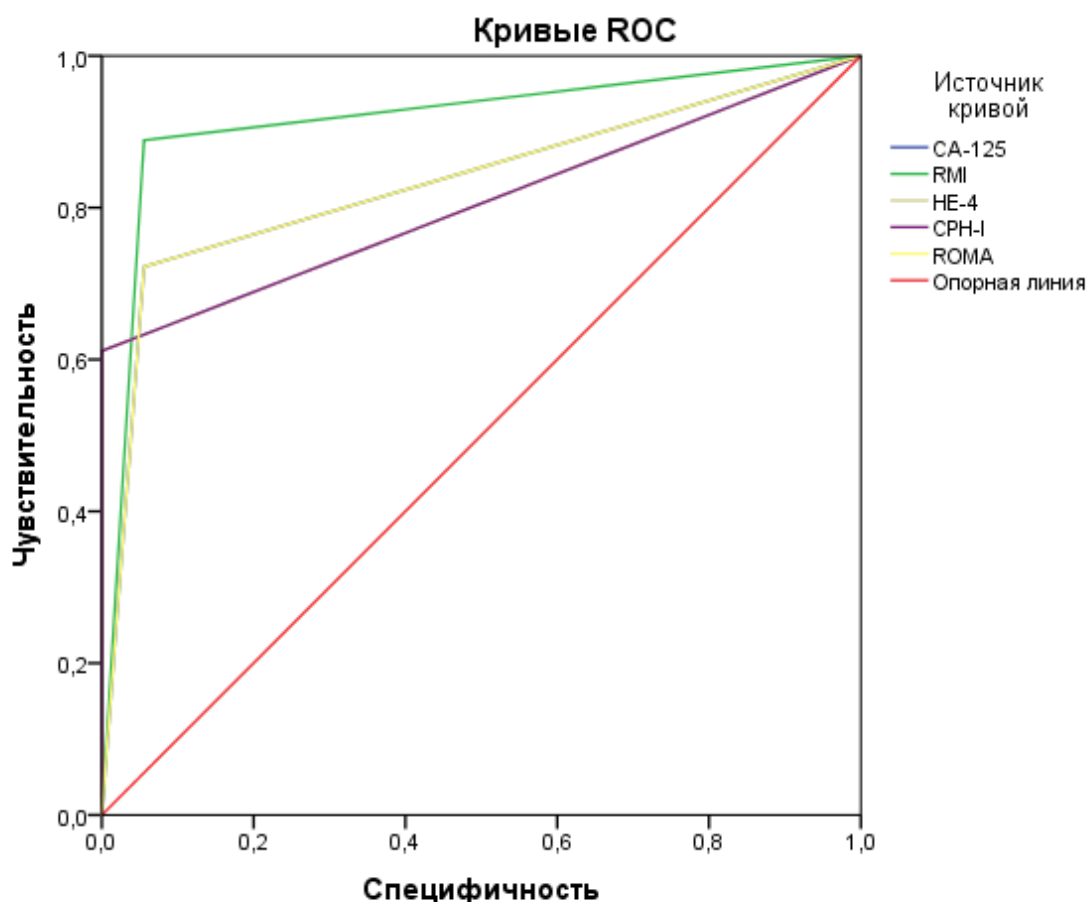


Рисунок 10 – ROC-кривые для методов СА-125, HE-4, RMI, СРН-I и ROMA у пациенток группы исследования постменопаузального периода

Как показали результаты настоящего исследования и данные литературы [36; 38; 48], наиболее важным и сложным в клинической практике является прогнозирование наличия ЗОЯ начальных стадий, удельный вес выявления которых составляет не более 30–40 % [38; 68; 131]. В настоящем исследовании на I и II стадиях РЯ был диагностирован у 10 (38,5 %) пациенток, на III и IV стадиях – у 16 (61,5 %). Клиническая картина и данные визуализационных методов исследования при ДОЯ и РЯ начальных стадий могут не иметь существенных различий, но

тактика ведения больных должна отличаться. В связи с этим, был проведен анализ эффективности исследуемых прогностических моделей в оценке вероятности наличия ЗОЯ на начальных и распространенных стадиях (таблица 10).

Таблица 10 - Прогностическая значимость опухолевых маркеров и комплексных методов при начальных и распространенных стадиях рака яичников

Опухолевый маркер или комплексный метод	Чувствительность при I–II стадиях рака яичников (n=10)	Чувствительность при III–IV стадиях рака яичников (n=16)	Уровень значимости различий (p)
CA-125	80,0 %	75,0 %	0,769
HE-4	40,0 %	68,8 %	0,149
RM1	90,0 %	87,5 %	0,847
ROMA	60,0 %	81,3 %	0,235
СРН-I	20,0 %	62,5 %	0,035

Как следует из таблицы 10, чувствительность CA-125 и RM1 была выше при прогнозировании ЗОЯ I–II стадий, HE-4 и ROMA – III–IV стадий, однако разница показателей не являлась статистически значимой. Индекс Копенгагена был статистически значимо менее чувствительным в выявлении ЗОЯ при начальных стадиях, чем при распространенных.

### 3.5 «Модифицированный» индекс малигнизации

Вышеизложенные результаты проведенного исследования и данные литературных источников показывают, что имеющиеся в арсенале врачей методы прогноза характера ООЯ (доброкачественный или злокачественный) на этапе предоперационного обследования недостаточно информативны [41; 76; 88; 90; 92; 93; 109; 114; 119; 120; 123; 128; 131; 132; 147; 162; 169; 172; 178; 184; 189].

Как следует из таблиц 7, 8, 9 и 10, RM1 в проведенном исследовании характеризовался наибольшими значениями чувствительности и площади под ROC-кривой, несмотря на то, что его определение основано на данных УЗИ ОМТ (оператор-зависимого метода) и концентрации CA-125 (ОМ, чувствительность которого варьирует от 31 до 95 %) [38; 50]. RM1 являлся наиболее эффективной прогностической моделью при оценке вероятности наличия ЗОЯ начальных стадий.

Опухолевый маркер HE-4 более специфичен, чем CA-125, о чем свидетельствуют как результаты настоящего исследования, так и данные литературы [105; 108; 129; 142; 157]. В

исследовании N. Lahlou и J.L. Brun (2013) было отмечено, что определение RMI в комплексе с HE-4 повышает точность прогнозирования характера ООЯ на этапе предоперационного обследования [147].

Учитывая высокую специфичность HE-4, мы заменили им СА-125 в формуле расчёта RMI с учетом различных ДУ HE-4 для пациенток пременопаузального и постменопаузального периодов. Было отмечено, что у пациенток пременопаузального периода со ЗОЯ значения «модифицированного» RMI (RMI M) превышали 170, а у пациенток в постменопаузе (за исключением больной со светлоклеточной карциномой яичника, у которой все методы оказались ложноотрицательными) – превышали 340. Как и в случае референсных значений HE-4, получилось, что ДУ RMI M для больных в постменопаузе вдвое превышал соответствующий показатель для пациенток пременопаузального периода.

Приняв за ДУ значения 170 для женщин пременопаузального периода и 340 для пациенток в постменопаузе, нами были рассчитаны показатели прогностической значимости и для RMI M: в общей группе исследования чувствительность (Se) метода составила 96,2 %, специфичность (Sp) – 94,9 %, площадь под ROC-кривой (AUC) – 0,955 (таблица 11, рисунок 11). Метод определения RMI M в общей группе исследования характеризовался наибольшей чувствительностью и площадью под ROC-кривой; специфичность была сопоставима с таковой для ROMA и уступала по значению лишь специфичности HE-4 и СРН-I.

Таблица 11 – Прогностическая значимость СА-125, HE-4, RMI, СРН-I, ROMA и RMI M у пациенток с объёмными образованиями яичников

Показатель	СА-125	RMI	HE-4	СРН-I	ROMA	<b>RMI M</b>
Чувствительность (Se)	76,9 %	88,5 %	57,7 %	46,2 %	76,9 %	<b>96,2 %</b>
Специфичность (Sp)	81,6 %	93,9 %	96,9 %	100 %	94,9 %	<b>94,9 %</b>
Площадь под ROC-кривой (AUC)	0,793	0,912	0,773	0,731	0,878	<b>0,955</b>

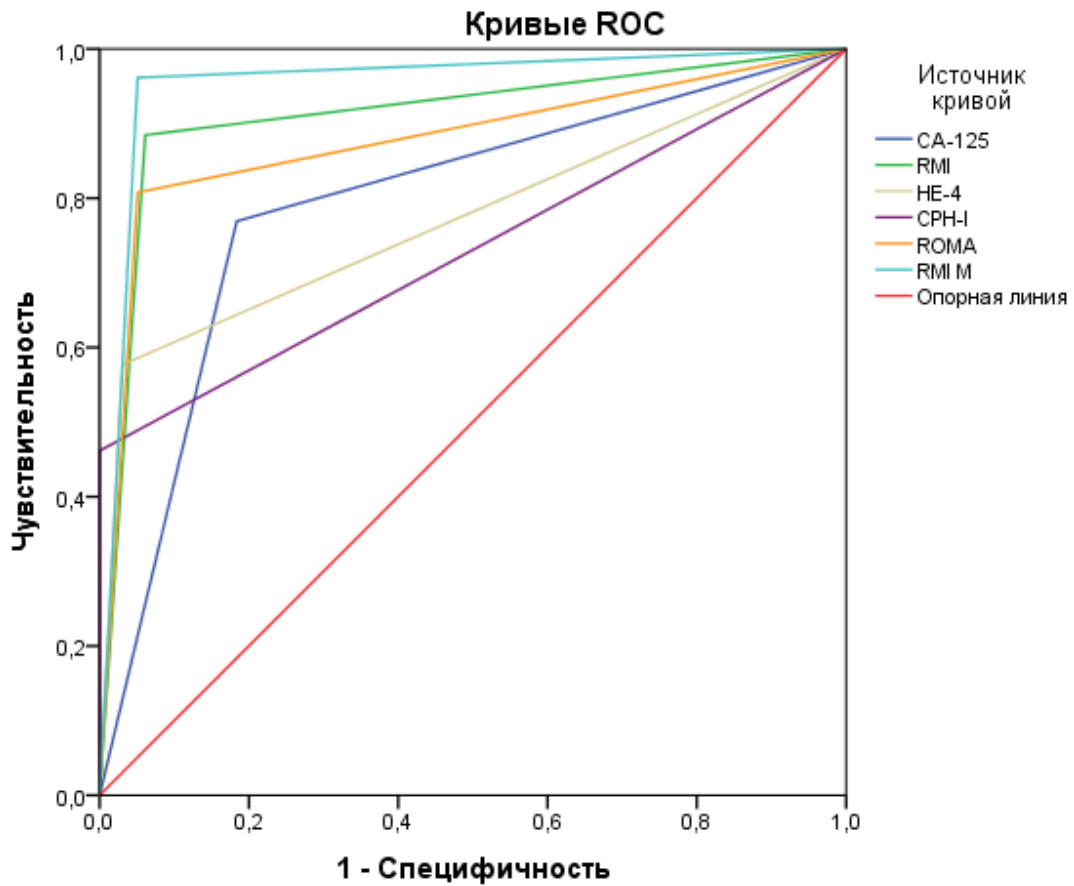


Рисунок 11 – ROC-кривые для методов CA-125, HE-4, RMI, CPH-I, ROMA и RMI M в группе исследования

Данные о прогностической значимости RMI M для пациенток с ООЯ до и после наступления менопаузы представлены в таблице 12. Чувствительность и площадь под ROC-кривой для RMI M превосходили таковые показатели для CA-125, HE-4, RMI, CPH-I и ROMA и при делении пациенток на группы в соответствии с менопаузальным статусом.

Таблица 12 – Прогностическая значимость «модифицированного» RMI у пациенток группы исследования пременопаузального и постменопаузального периодов

Показатель	Группа пациенток пременопаузального периода	Группа пациенток постменопаузального периода
Чувствительность (Se)	100,0 %	94,4 %
Специфичность (Sp)	96,8 %	91,7 %
Площадь под ROC-кривой (AUC)	0,984	0,931

При оценке вероятности наличия ЗОЯ I–II стадий RMI M характеризовался чувствительностью 90 %, ЗОЯ III–IV стадий – 100 % ( $p=0,198$ ).

Корреляций между значениями RMI M и гистологическими типами ДОЯ выявлено не было ( $N=8,639$ ,  $p=0,471$  для пациенток пременопаузального периода;  $N=13,226$  и  $p=0,153$  для пациенток в постменопаузе).

Заменяв в формуле расчёта индекса малигнизации CA-125 на более специфичный OM HE-4, удалось получить метод, продемонстрировавший наибольшие показатели чувствительности и площади под ROC-кривой в исследовании, обладающий высокой чувствительностью в определении риска малигнизации ООЯ (в том числе на начальных стадиях РЯ, когда определение характера ООЯ наиболее затруднительно), легко применимый в повседневной практике гинекологов амбулаторного звена. RMI M может быть рекомендован для формирования групп риска по РЯ и определения тактики дальнейшего обследования и лечения пациенток в учреждениях соответствующего (гинекологического либо онкологического) профиля (приложение А).

Таким образом, в ходе выполнения диссертационной работы получен результат интеллектуальной деятельности, способный к правовой охране, и подана заявка на выдачу патента на изобретение (№ 2018116904 от 08.05.18).

### **3.6 Прогностическая значимость CA-125, HE-4, RMI, СРН-I, ROMA и RMI M при различных типах объёмных образований яичников**

Для определения прогностической ценности исследуемых методов у пациенток с различными типами ООЯ, основная группа пациенток была разделена на 4 подгруппы в зависимости от результатов гистологического исследования операционного материала: первую группу составили 49 пациенток с истинными доброкачественными опухолями яичников (за исключением эндометриодных); вторую – 24 женщины с эндометриодными кистами яичников; в третью группу вошли 25 участниц исследования с опухолевидными поражениями и опухолеподобными процессами яичников; в четвертую – 26 женщин со ЗОЯ.

**В первую подгруппу** ( $n=49$ ) вошли женщины от 18 до 75 (48 [32,0; 56,5]) лет, 26 (53 %) из которых находились в пременопаузальном периоде, 23 (47 %) – в постменопаузальном.

Более половины (63,3 %) пациенток первой подгруппы при поступлении в стационар предъявляли жалобы.

Период времени с момента обнаружения ООЯ до хирургического лечения у пациенток первой подгруппы составлял от 1 месяца до 20 лет (6 [3;24] месяцев). Размеры истинных доброкачественных опухолей яичников варьировали от 6 до 200 (47 [27; 100]) мм.

Значения ОМ СА-125 у пациенток с истинными доброкачественными опухолями яичников варьировали от 1,78 до 146,2 (14 [9,8; 25]) Ед/мл. У 5 (10,2 %) пациенток наблюдались ложноположительные результаты определения ОМ, при гистологическом исследовании послеоперационного материала у них были верифицированы следующие типы опухолей яичников: зрелая тератома в пременопаузальном периоде (СА-125=81,5 Ед/мл), серозная цистаденома в пременопаузальном периоде (СА-125=36,7 Ед/мл), серозная аденофиброма в постменопаузе (СА-125=146,2, Ед/мл), фиброма в пременопаузальном периоде (СА-125=77 Ед/мл) и фиброма в постменопаузе (СА-125=117 Ед/мл). Специфичность опухолевого маркера СА-125 у пациенток с истинными доброкачественными опухолями яичников составила 89,8 %.

Индекс малигнизации RMI у участниц исследования первой подгруппы принимал значения от 1,86 до 584,8 (36,8 [15,6; 74]). Ложноположительными были результаты расчёта RMI у 2 (4 %) пациенток в постменопаузе: у женщин с серозной аденофибромой (RMI=584,8) и фибромой яичника (RMI=468). У обеих пациенток с ложноположительными результатами расчёта RMI уровни онкомаркера СА-125, входящего в формулу расчёта индекса малигнизации, превышали дискриминационный. Для пациенток с истинными доброкачественными опухолями яичников RMI характеризовался специфичностью 95,9 %.

Уровень ОМ HE-4 у пациенток пременопаузального периода первой подгруппы варьировал от 24,9 до 63,1 (38,4 [30,2; 45,4]) пмоль/л, у пациенток в постменопаузе – от 30,6 до 134 (46,6 [41,3; 54,9]) пмоль/л. Ложноположительных результатов определения концентрации HE-4 в первой подгруппе выявлено не было (специфичность 100 %).

Индекс Копенгагена CPH-I у пациенток первой подгруппы принимал значения от -7,6818 до -0,1819 (-4,5952 [-5,4009; -4,2071]). Ложноположительных результатов CPH-I у пациенток с истинными доброкачественными опухолями яичников не наблюдалось. Специфичность метода составила 100 %.

При расчёте ROMA для пациенток пременопаузального периода первой подгруппы были получены значения от 1,4 до 11,8 (4,5 [2,5; 6,9]) %. Ложноположительных результатов ROMA у пациенток до наступления менопаузы выявлено не было. Для женщин с истинными доброкачественными опухолями в постменопаузе были характерны значения ROMA от 2,5 до 65,8 (9,3 [5,6; 18,0]) %, определялось 2 (8,7 %) ложноположительных результата: у пациентки с серозной аденофибромой яичника (ROMA=65,8 %) и у женщины с фибромой яичника (ROMA=37,4 %). Ложноположительные результаты ROMA, вероятно, были обусловлены ложноположительными результатами определения ОМ СА-125, входящего в формулу расчёта алгоритма, у вышеперечисленных пациенток. Общая специфичность ROMA в первой подгруппе – 95,9 %. Для пациенток с истинными доброкачественными опухолями яичников до

наступления менопаузы специфичность ROMA составила 100 %, для больных в постменопаузе – 91,3 %.

«Модифицированный» RMI у пациенток первой подгруппы до наступления менопаузы принимал значения от 24,9 до 218 (41,3 [30,6; 62,8]), был ложноположительным у пациентки с двусторонними ООЯ (муцинозная цистаденома в сочетании с параовариальной кистой, RMI M=218). У пациенток после менопаузы значения RMI M варьировали от 122,4 до 536 (186,4 [165,2;219,6]) и оказались ложноположительными у 3 (13 %) участниц исследования с серозными аденофибромами яичников (RMI M – 536, 401,6 и 348,8, соответственно), при этом уровни HE-4 у этих женщин не превышали 140 пмоль/л. Общая специфичность RMI M для пациенток первой подгруппы составила 91,8 %, для пациенток пременопаузального периода – 96,2 %, для женщин в постменопаузе - 87 %.

Таким образом, наиболее специфичными методами разграничения истинных доброкачественных опухолей яичников (за исключением эндометриоидных форм) со ЗОЯ в проведенном нами исследовании оказались ОМ HE-4 (Sp=100 %) и индекс Копенгагена СРН-I (Sp=100 %). Специфичность ROMA и RMI M у пациенток пременопаузального периода превышали таковые показатели для женщин в постменопаузе (соответственно 100 % и 91,3 % для ROMA; 96,2 % и 87 % для RMI M).

**Во вторую подгруппу** (n=24) были определены пациентки с эндометриоидными кистами яичников. Возраст пациенток второй подгруппы – от 24 до 58 (33,0 [30,3; 39,3]) лет. 23 (95,8 %) участницы исследования находились в пременопаузальном периоде, 1 (4,2 %) – в постменопаузальном.

При поступлении в стационар жалобы различного характера были характерны для 21 (87,5 %) пациентки с эндометриоидными кистами яичников.

Период времени от момента первого выявления ООЯ до операции составлял от 1 месяца до 10 лет (6 [3; 24] месяца).

Размеры эндометриоидных кист яичников варьировали от 15 до 125 (43 [27,3 - 63]) мм. Согласно клинической классификации эндометриоза яичников (Адамян Л. В., 1998 г.), во время операции 13 (54,2 %) пациенткам была диагностирована II стадия, 11 (45,8 %) – III стадия [68].

Онкомаркер СА-125 у женщин пременопаузального периода с эндометриоидными кистами яичников принимал значения от 0,6 до 260 (35,4 [17,8; 72,3]) Ед/мл и превышал ДУ (был ложноположительным) у 12 (50 %) пациенток. Повышенные уровни СА-125 были выявлены у 9 из 11 пациенток с III стадией эндометриоза яичников (p=0,008).

Уровень ОМ HE-4 в сыворотке крови больных пременопаузального периода второй подгруппы составлял от 17,1 до 96,2 (36 [32,7;51,3]) пмоль/л и выходил за пределы



референсного интервала у 2 участниц исследования. Специфичность HE-4 у пациенток с эндометриоидными кистами яичников до наступления менопаузы составила 91,3 %.

Для пациенток второй подгруппы были рассчитаны следующие значения RMI: от 0,6 до 766 (41,7 [17,8; 87,8]). Ложноположительные результаты RMI были характерны для 4 пациенток, у которых индекс принимал значения от 236 до 766. Специфичность RMI составила 83,3 %. Для всех пациенток с ложноположительными результатами определения RMI были характерны ложноположительные значения OM CA-125, входящего в формулу расчёта индекса.

Индекс Копенгагена СРН-I у пациенток с эндометриоидными кистами яичников принимал значения от -6,9126 до -1,3006 (-4,6720 [-5,3774; -3,6583]). Ложноположительных значений СРН-I у пациенток второй подгруппы выявлено не было. Специфичность метода составила 100 %.

Алгоритм ROMA у пациенток пременопаузального периода второй подгруппы принимал значения от 0,6 до 27,3 (4,3 [2,8; 8,1]) % и был повышен у тех же 2 участниц исследования, что и онкомаркер HE-4, в связи с чем специфичность ROMA у больных с эндометриоидными кистами в пременопаузальном периоде так же составила 91,3 %. Уровни CA-125 у вышеописанных пациенток так же выходили за границы референсных значений.

Значения RMI M у пациенток второй подгруппы в пременопаузальном периоде варьировали от 17,1 до 226 (37,5 [33,3; 57,0]). Был выявлен только 1 ложноположительный результат у пациентки с двусторонними эндометриоидными кистами (RMI M=226). Таким образом, специфичность RMI M у пациенток пременопаузального периода второй подгруппы составила 95,7 %.

У единственной пациентки с эндометриоидной кистой в постменопаузе все исследуемые OM и методы были истинно отрицательными.

В проведенном исследовании наиболее эффективными методами разделения пациенток с эндометриоидными кистами и со ЗОЯ оказались индекс Копенгагена СРН-I (Sp=100 %) и RMI M (Sp=95,7 %). Добавление CA-125 и расчёт алгоритма ROMA не повысило эффективности одиночного определения уровня HE-4 у пациенток с эндометриоидными кистами яичников в плане прогнозирования злокачественного характера ООЯ (специфичность HE-4 и ROMA у пациенток второй подгруппы настоящего исследования была одинакова и составила 91,3 %).

**Третью подгруппу** (n=25) составили пациентки с опухолевидными образованиями и опухолеподобными процессами яичников в возрасте от 21 до 67 (51,0 [39,5; 57,0]) лет, 13 (52 %) из которых находились в пременопаузальном периоде, 12 (48 %) – в постменопаузальном.

У большинства (56 %) пациенток третьей подгруппы жалобы при поступлении в стационар отсутствовали.

Интервал времени от первого выявления ООЯ до хирургического лечения у пациенток третьей подгруппы составлял от 1 до 144 (6,0 [5,5; 18,0]) месяцев. Размеры ООЯ, определенные при УЗИ ОМТ, составляли от 6 до 108 (32,0 [13,0; 72,5]) мм.

Морфология ООЯ у пациенток третьей подгруппы была представлена опухолевидными образованиями (фолликулярные и параовариальные кисты, кисты желтого тела) у 11 (44 %) и опухолеподобными процессами (стромальный гипертекоз и гиперплазия, фиброматоз) яичников у 14 (56 %) пациенток.

Уровень ОМ СА-125 варьировал от 0,5 до 70 (12,0 [6,5;17,0]) Ед/мл и был ложноположительным у 1 пациентки с гладкостенной кистой яичника (СА-125=70 Ед/мл). Специфичность СА-125 для пациенток с опухолевидными образованиями и опухолеподобными процессами яичников в проведенном исследовании составила 96 %.

Ложноположительных результатов при расчёте RMI и RMI M во второй группе получено не было. RMI принимал значения от 2 до 124 (19 [11; 54]), RMI M – от 8,8 до 90,8 (36,5 [27,5; 75,9]) у больных пременопаузального периода третьей подгруппы, от 134,8 до 256,4 (184,6 [161,3; 192,4]) – у женщин в постменопаузе. Оба метода характеризовались 100 % специфичностью.

Значения ОМ HE-4 у пациенток пременопаузального периода в третьей подгруппе варьировали от 8,8 до 90,8 (36,5 [27,7; 40,9]) пмоль/л, у женщин в постменопаузе – от 33,7 до 64,1 (46,2 [40,3; 48,1]) пмоль/л. Ложноположительный результат был определен только у 1 пациентки пременопаузального периода с фолликулярной кистой яичника (HE-4=90,8 пмоль/л). У этой же пациентки был получен ложноположительный результат расчёта алгоритма ROMA (24,0 %).

В третьей подгруппе исследования значения ROMA варьировали от 0,1 до 24,0 (3,8 [2,0; 4,6]) % у пациенток пременопаузального периода и от 1,4 до 12,9 (9,1 [4,5; 10,8]) % в постменопаузальном. Как было указано выше, ложноположительным ROMA был в 1 случае у женщины пременопаузального периода. Специфичность HE-4 и ROMA для пациенток с опухолевидными образованиями и опухолеподобными процессами яичников составляла 92,3 % для пациенток до наступления менопаузы и 100 % для женщин в постменопаузе, общая специфичность – 96 %.

Индекс Копенгагена СРН-I у пациенток третьей подгруппы был равен от -9,3164 до -3,4584 (-4,6805 [-5,4354; -4,1896]). У всех пациенток с опухолевидными поражениями и опухолеподобными процессами яичников значения СРН-I не превышали дискриминационный уровень, то есть метод продемонстрировал 100 % специфичность.

Таким образом, у пациенток с опухолевидными поражениями и опухолеподобными процессами яичников в проведенном исследовании наблюдались наивысшие показатели специфичности СА-125, RMI, СРН-I и RMI M.

Данные о специфичности исследованных методов у пациенток с ДОЯ представлены в таблице 13.

Таблица 13 – Специфичность СА-125, HE-4, RMI, СРН-I, ROMA и RMI M у пациенток с доброкачественными объёмными образованиями яичников

Подгруппа	СА-125	RMI	HE-4		СРН-I	ROMA		RMI M	
			HE-4*	HE-4#		ROMA*	ROMA#	RMI M*	RMI M#
1 подгруппа	89,8 %	95,9 %	100 %	100 %	100 %	100 %	91,3 %	96,2 %	87 %
2 подгруппа	50 %	83,3 %	91,3 %	–	100 %	91,3 %	–	95,7 %	–
3 подгруппа	96 %	100 %	92,3 %	100 %	100 %	92,3 %	100 %	100 %	100 %

Примечание: \* – значения диагностических тестов у пациенток в пременопаузальном периоде; # – значения диагностических тестов у пациенток постменопаузального периода.

Пациентки с гистологически подтвержденным диагнозом РЯ составили **четвертую подгруппу** исследования (n=26). Возраст больных с РЯ в исследуемой группе варьировал от 26 до 87 (54,5 [46,0; 67,5]) лет. У 18 (69,2 %) пациенток диагноз РЯ был поставлен в постменопаузальном периоде, у 8 (30,8 %) – до наступления менопаузы.

Данные о значениях СА-125, HE-4, RMI, ROMA, СРН-I и RMI M, о чувствительности исследуемых ОМ и комплексных прогностических панелей у пациенток со ЗОЯ подробно описаны выше (разделы 3.4 и 3.5).

Следует отметить, что чувствительность всех исследуемых ОМ и комплексных прогностических методов была выше у пациенток с ЗОЯ II патогенетического типа (high-grade) ( $\chi^2=23,823$ ;  $p<0,0001$ ). Чувствительность СА-125, HE-4, RMI, СРН-I, ROMA и RMI M у пациенток четвертой подгруппы с ЗОЯ I патогенетического типа (n=8) составляла 50 %, 25 %, 62,5 %, 12,5 %, 50 % и 87,5 % соответственно; у пациенток с ЗОЯ II патогенетического типа (n=18) – 88,9 %, 72,2 %, 100 %, 61,1 %, 88,9 % и 100 % соответственно. В проведенном исследовании наиболее чувствительными методами оказались RMI и RMI M (как при I, так и II патогенетическом типе ЗОЯ).

Исследуемые 4 подгруппы были неоднородны и имели статистически значимые различия в частоте предъявления жалоб пациентками (таблица 14), возрасте пациенток, размерах ООЯ, значениях анализируемых ОМ и прогностических методов (таблица 15).

Таблица 14 – Межгрупповые различия по частоте предъявления жалоб

Показатель	Подгруппа 1 (n=49)	Подгруппа 2 (n=24)	Подгруппа 3 (n=25)	Подгруппа 4 (n=26)	Хи-квадрат Пирсона; уровень значимости различий (p)
Наличие жалоб	Да – 31 Нет – 18	Да – 21 Нет – 3	Да – 11 Нет – 14	Да – 25 Нет – 1	$\chi^2(1,2)=4,617$ ; $p=0,032$ $\chi^2(1,3)=2,503$ ; $p=0,114$ $\chi^2(1,4)=9,714$ ; $p=0,002$ $\chi^2(2,3)=10,226$ ; $p=0,002$ $\chi^2(2,4)=1,270$ ; $p=0,260$ $\chi^2(3,4)=16,698$ ; $p<0,001$

Таким образом, согласно таблице 14, пациентки с эндометриоидными кистами и ЗОЯ (2 и 4 подгруппы) достоверно чаще предъявляли жалобы в сравнении с пациентками с доброкачественными истинными опухолями (исключая эндометриоидные), опухолеподобными образованиями и опухолевидными процессами яичников (1 и 3 подгруппы).

Таблица 15 – Межгрупповые различия по показателям возраста, размеров ООЯ, значениям опухолевых маркеров и комплексных прогностических методов

Показатели	Подгруппа 1 (n=49)	Подгруппа 2 (n=24)	Подгруппа 3 (n=25)	Подгруппа 4 (n=26)	Р между группами	Р парные
Возраст, годы	18 - 75 (48,0 [32,0; 56,5])	24 - 58 (33 [30,3; 39,3])	21 - 67 (51,0 [39,5; 57,0])	26 - 82 (54,5 [46,0; 67,5])	< 0,001	P1,2 = 0,009 P1,4 = 0,007 P2,3 < 0,001 P2,4 < 0,001
Размер ООЯ, мм	6 - 200 (47,0 [27,0; 100,0])	15 - 125 (43[30,3; 39,3])	6 - 108 (32 [13; 72,5])	13 - 300 (100[50,0; 137,3])	< 0,001	P1,3 = 0,02 P1,4 = 0,002 P2,4 = 0,001 P3,4 < 0,001
СА-125, Ед/мл	1,78 - 146,2(14,0 [9,8; 25,0])	0,6 - 260 (35,4 [17,8; 72,3])	0,5 - 70 (12 [6,5; 17])	1,5 – 1075,4 (180,5 [62,2; 419,5])	< 0,001	P1,2 = 0,002 P1,4 < 0,001 P2,3 < 0,001 P2,4 = 0,002 P3,4 < 0,001
RM1	1,86 – 584,80 (36,8 [15,6; 74,0])	0,6 – 766 (41,7 [17,8; 87,8])	2 – 124 (19 [11; 54])	24,0 – 17206,4 (1048,8 [308; 2190,2])	< 0,001	P1,4 < 0,001 P2,3 = 0,048 P2,4 < 0,001 P3,4 < 0,001
СРН-I	-7,6818 – (-0,1819) (-4,5952[-5,4009; -4,2071])	-6,9126 – (-1,3006) (-4,4720 [-5,3774; -3,6583])	-9,3164 – (-3,4584) (-4,6805 [-5,4354; -4,1896])	-5,3043 – 4,6216 (-0,2219 [-2,1538; 2,1282])	< 0,001	P1,4 < 0,001 P2,4 < 0,001 P3,4 < 0,001
HE-4*, пмоль/л	24,9 – 63,4 (38,4 [30,2; 45,4])	17,1 – 96,2 (36 [32,7; 51,1])	8,8 – 90,8 (36,5 [27,7; 40,9])	42,9 – 371,4 (95,1 [57,8; 198,0])	0,001	P1,4<0,001 P2,4<0,001 P3,4<0,001
HE-4#, пмоль/л	30,6 – 134,0 (46,6 [41,3; 54,9])	–	33,7 – 64,1 (46,2 [40,3; 48,1])	37,3 – 1500 (334,4 [81,6; 755,8])	0,001	P1,4<0,001 P3,4<0,001

Продолжение таблицы 15

ROMA*, %	1,4 – 11,8 (4,5 [2,5; 6,9])	0,6 – 27,3 (4,3 [2,8; 8,1])	0,1 – 24,0 (3,8 [2,0; 4,6])	6,5 – 91,7 (46,0 [12,0; 70,2])	<0,001	P1,4 < 0,001 P2,4 < 0,001 P3,4 < 0,001
ROMA#, %	2,5 – 65,8 (9,3 [5,6; 18,0])	–	1,4 – 12,9 (9,1 [4,5; 10,8])	3 – 99 (84,4 [25,6; 95,9])	<0,001	P1,4 < 0,001 P3,4 < 0,001
RMI M*	24,9 – 218 (41,3 [30,6; 62,8])	17,1 – 226 (37,5 [33,3; 57,0])	8,8 – 90,8 (36,5 [27,5; 75,9])	171,6 – 864 (311,7[231,0; 559,1])	<0,001	P1,4 < 0,001 P2,4 < 0,001 P3,4 < 0,001
RMI M#	122,4 – 536 (186,4 [165,2; 219,6])	–	134,8 – 254,4 (184,6 [161,3; 192,4])	149,2 – 12204,8 (1456,6 [671,6; 4268,1])	<0,001	P1,4 < 0,001 P3,4 < 0,001

Примечание: \* – значения диагностических тестов у пациенток в пременопаузальном периоде; # – значения диагностических тестов у пациенток постменопаузального периода

Наиболее эффективными методами разделения пациенток с эндометриоидными кистами и со ЗОЯ (2 и 4 подгруппы) являлись RMI M и СРН-I. Наиболее чувствительными методами определения вероятности наличия ЗОЯ (4 подгруппа) оказались RMI и RMI M (как при начальных, так и при распространенных стадиях злокачественного процесса).

### 3.7 Полиморфизм гена WFDC2 у пациенток с объёмными образованиями яичников

В настоящее время актуальным и перспективным направлением медицины является изучение генетической основы мультифакторных заболеваний. Знания о функциональной значимости некоторых генов могут позволить врачам определять вероятность развития заболевания, особенности течения и, в ряде случаев, прогноз.

Согласно вышеизложенным результатам настоящего исследования, OM HE-4 и комплексные прогностические методы, содержащие в формулах расчёта HE-4 (RMI M, СРН-I, ROMA), отличались более высокой специфичностью в сравнении с СА-125 и RMI. Ген WFDC2, кодирующий белок HE-4, с нашей точки зрения, представляет интерес среди генов, которые могут принимать участие в формировании предрасположенности к развитию ЗОЯ. В литературе имеются публикации на тему экспрессии гена WFDC2 в тканях нормальных яичников и маточных труб, ДОЯ и ЗОЯ [124; 133; 137; 159]. Данные исследований о влиянии полиморфизма гена WFDC2 на уровень HE-4 в сыворотке крови, а также на развитие ДОЯ и ЗОЯ в отечественной и зарубежной литературе отсутствуют.

На третьем этапе было выполнено молекулярно-генетическое исследование 95 женщинам европеоидного происхождения (55 пациенткам с ООЯ и 40 здоровым женщинам) с целью выявления связи между генотипами по полиморфным вариантам rs2239533 и rs2072956 гена WFDC2 и развитием ООЯ.

Основную группу молекулярно-генетического исследования составили 55 пациенток с ООЯ в возрасте от 19 до 79 (50 [35; 58]) лет. В пременопаузальном периоде находились 27 (49 %) участниц исследования, в постменопаузальном – 28 (51 %). В основной группе по результатам гистологического исследования операционного материала было диагностировано 38 (69,1 %) ДОЯ и 17 (30,9 %) ЗОЯ. Морфология ООЯ, выявленных в основной группе молекулярно-генетического исследования, представлена в таблице 16.

Таблица 16 – Морфология объёмных образований яичников в основной группе молекулярно-генетического исследования

Гистологический тип опухоли		Общая группа исследования (n=55)	Группа пациенток до менопаузы (n=27)	Группа пациенток в постменопаузе (n=28)	Уровень значимости различий (p)
<b>ЭПИТЕЛИАЛЬНЫЕ ОПУХОЛИ</b>		41 (74,6 %)	20 (74 %)	21 (75 %)	0,938
Серозные	Серозная цистаденома	12 (21,9 %)	6 (22,2 %)	6 (21,4 %)	0,944
	<b>Серозная карцинома</b>	<b>12 (21,9 %)</b>	<b>1 (3,7 %)</b>	<b>11 (39,3 %)</b>	<b>0,002</b>
Муцинозные	Муцинозная цистаденома	2 (3,6 %)	1 (3,7 %)	1 (3,6 %)	1,0
	<b>Муцинозная карцинома</b>	<b>4 (7,2 %)</b>	<b>2 (7,4 %)</b>	<b>2 (7,1 %)</b>	1,0
Эндометриоидные	Эндометриоидная киста	10 (18,2 %)	10 (37 %)	–	0,003
Светлоклеточные	<b>Светлоклеточная карцинома</b>	<b>1 (1,8 %)</b>	–	1 (3,6 %)	1,0
ОПУХОЛИ СТРОМЫ ПОЛОВОГО ТЯЖА		2 (3,6 %)	1 (3,7 %)	1 (3,6 %)	1,0
Истинно стромальные	Фиброма	2 (3,6 %)	1 (3,7 %)	1 (3,6 %)	1,0
ГЕРМИНОГЕННЫЕ ОПУХОЛИ		5 (9,1 %)	4 (14,9 %)	1 (3,6 %)	0,193
	Зрелая тератома	5 (9,1 %)	4 (14,9 %)	1 (3,6 %)	0,193
ОПУХОЛЕПОДОБНЫЕ ПОРАЖЕНИЯ		7 (12,7 %)	2 (7,4 %)	5 (17,8 %)	0,422

Уровень HE-4 у пациенток основной группы молекулярно-генетического исследования варьировал от 12,6 до 1500 (47,2 [36,0; 87,7]) пмоль/л. Концентрации HE-4 у пациенток пременопаузального периода в сыворотке крови составила от 12,6 до 922 (40,4 [32,7; 68,0]) пмоль/л у женщин с ООЯ в постменопаузе – от 37,3 до 1500 (56,6 [43,0; 308,3]) пмоль/л. В основной группе исследования значения HE-4 превышали верхнюю границу референсного

интервала у 10 пациенток, у 9 из которых при гистологическом исследовании операционного материала был подтвержден РЯ, у 1 женщины – фолликулярная киста яичника.

В контрольную группу молекулярно-генетического исследования вошли 40 женщин в возрасте от 21 до 78 (50,5 [24,3; 60,0]) лет, из которых 20 (50 %) – пременопаузального периода, 20 (50 %) – постменопаузального. Значения HE-4 в крови пациенток контрольной группы варьировали от 22,4 до 84,9 (40,2 [35,9; 52,3]) пмоль/л. Для пациенток пременопаузального периода были характерны уровни HE-4 от 22,4 до 50,2 (36,0 [31,6; 41,0]) пмоль/л, для женщин после наступления менопаузы – от 37,7 до 84,9 (51,0 [40,1; 57,8]) пмоль/л. Ложноположительных результатов определения HE-4 в контрольной группе молекулярно-генетического исследования выявлено не было.

Для молекулярно-генетического анализа были выбраны полиморфные варианты гена WFDC2 (rs2239533, rs2072956), которые были изучены в двух выборках, дифференцированных по наличию либо отсутствию ООЯ.

Частоты генотипов по обоим исследуемым нами полиморфизмам в основной и контрольной группах соответствовали равновесию Харди-Вайнберга ( $p > 0,05$ ).

При сравнительном анализе распространенности генотипов варианта rs2239533 гена WFDC2 было выявлено статистически достоверное ( $\chi^2=4,671$ ,  $p=0,031$ ) повышение частоты встречаемости гомозиготного генотипа Т/Т (78,2 %) и снижение частоты гетерозиготного генотипа Т/С (20,0 %) в основной группе по сравнению с контрольной группой (соответственно 57,5 % и 42,5 %) (рисунок 12). По результатам расчёта отношения шансов (OR) выявлено, что носительство генотипа Т/Т predisposed к наличию ООЯ (OR=2,649, (95 % CI 1,081 – 6,487),  $p=0,042$ ).

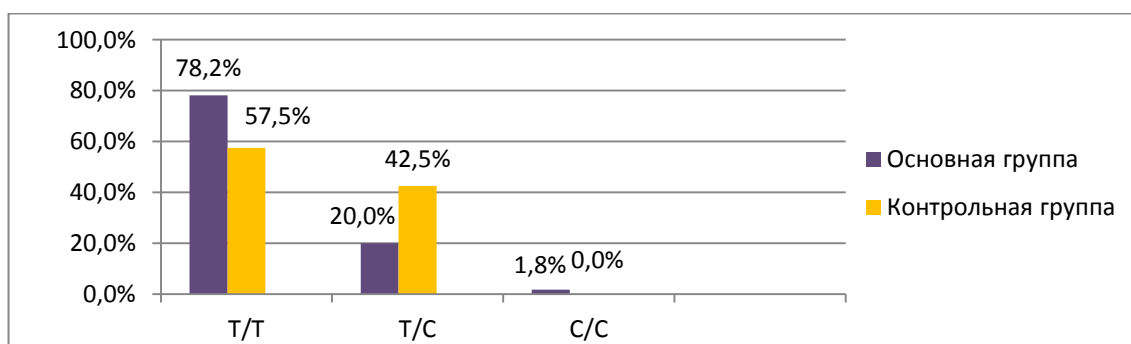


Рисунок 12 – Частота встречаемости генотипов полиморфизма rs2239533 гена WFDC2 у пациенток основной и контрольной групп

Распределение генотипов по варианту rs2072956 у пациенток основной группы было представлено в следующем порядке: максимальная частота регистрировалась для генотипа С/С-

40 (72,7 %), и по убыванию для генотипа C/G – 14 (25,5 %) и G/G – 1 (1,8 %). Среди пациенток контрольной группы генотип C/C встречался практически с той же частотой, что и в основной группе (72,5 %, n=29), частота гетерозиготного генотипа C/G составила 27,5 % (n=11) (рисунок 13). Достоверных отличий при сравнении распределения частот генотипов по варианту rs2072956 гена WFDC2 между двумя группами выявлено не было ( $\chi^2=0,001$ ,  $p=0,981$ ), связи между генотипами и наличием ООЯ не обнаружено (OR=1,011 (95 % CI 0,406 – 2,521),  $p=0,466$ ).

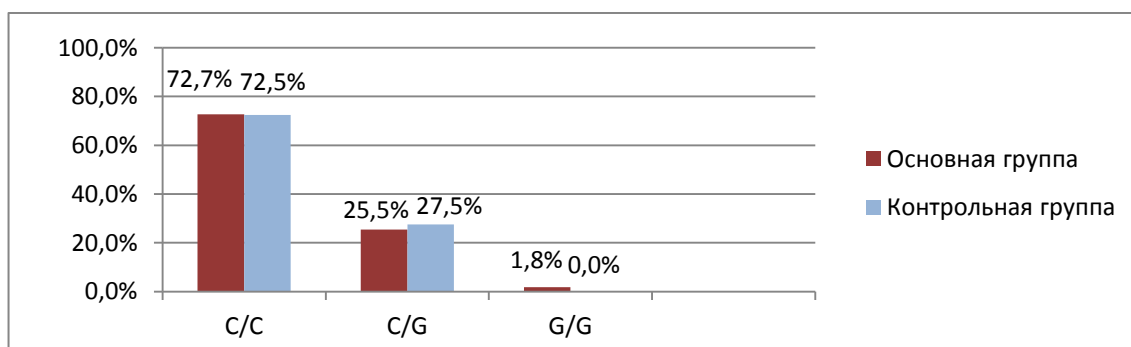


Рисунок 13 – Частота встречаемости генотипов полиморфизма rs2072956 гена WFDC2 у пациенток основной и контрольной групп

На следующем этапе оценки влияния молекулярно-генетических факторов на развитие ООЯ основная группа была разделена на 2 подгруппы (1 – женщины с ДОЯ, 2 – пациентки со ЗОЯ). Распределение генотипов для изученных полиморфных вариантов гена WFDC2 (rs2239533 и rs2072956) у пациенток с ДОЯ и ЗОЯ представлены на рисунках 14 и 15 соответственно.

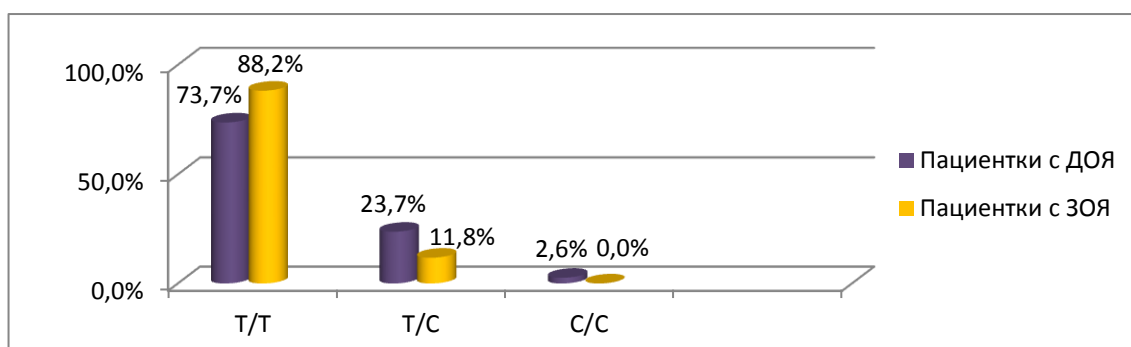


Рисунок 14 – Частота встречаемости генотипов полиморфизма rs2239533 гена WFDC2 у пациенток с доброкачественными и злокачественными объёмными образованиями яичников



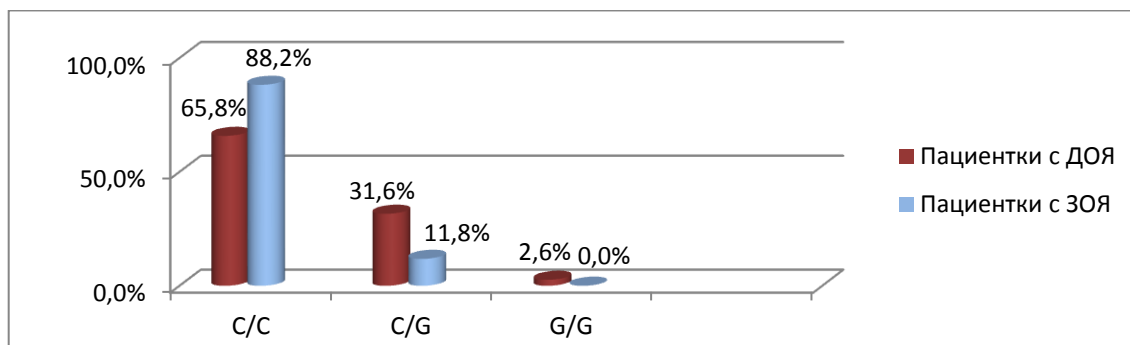


Рисунок 15 – Частота встречаемости генотипов полиморфизма rs2072956 гена WFDC2 у пациенток с доброкачественными и злокачественными объёмными образованиями яичников

Статистически значимых различий при сравнении распределения генотипов у пациенток с ДОЯ и ЗОЯ не обнаружено (для rs2239533  $\chi^2=1,458$ ,  $p=0,228$ ; для rs2072956  $\chi^2=2,983$ ,  $p=0,085$ ).

При сравнении частот генотипов варианта rs2239533 гена WFDC2 между подгруппами пациенток с ДОЯ / ЗОЯ и группой здоровых женщин выявлено повышение частоты генотипа T/T (88,2 %) и снижение частоты генотипа T/C (11,8 %) у женщин со ЗОЯ в сравнении с пациентками контрольной группы (57,5 % и 42,5 % соответственно;  $\chi^2=5,071$ ,  $p=0,025$ ). Генотип T/T полиморфного варианта rs2239533 гена WFDC2 являлся рисковым для развития ЗОЯ (OR=5,54 (95 % CI 1,12 – 27,54),  $p=0,03$ ).

Корреляций между уровнями HE-4 в сыворотке крови и генотипами по изученным полиморфным вариантам гена WFDC2 выявлено не было ( $p=0,153$  для rs2239533,  $p=0,549$  для rs2072956). Но было отмечено, что все пациентки, в сыворотке крови которых была выявлена концентрация HE-4, превышающая установленный ДУ, имели генотип T/T по полиморфизму rs2239533 и C/C по полиморфизму rs2072956.

Из 17 ЗОЯ, верифицированных в группе молекулярно-генетического исследования, 5 (29,4 %) относились к опухолям I патогенетического типа (low-grade), 12 (70,6 %) – II типа (high-grade). На имеющейся выборке пациенток со ЗОЯ в проведенном исследовании не удалось выявить корреляции между генотипами пациенток по полиморфизму rs2239533 гена WFDC2 и развитием low-grade или high-grade ЗОЯ. Как среди пациенток с ЗОЯ I патогенетического типа, так и среди больных РЯ II типа было по одной женщине с генотипом T/C по полиморфизму rs2239533 гена WFDC2, остальные участницы исследования с ЗОЯ имели генотипы T/T.

Объём выборки проведенного нами молекулярно-генетического исследования невелик, однако, полученные данные могут послужить основой для дальнейших более масштабных исследований, посвященных полиморфизму гена WFDC2.

Таким образом, в ходе молекулярно-генетического исследования было выявлено, что у пациенток с ООЯ в сравнении с группой здоровых женщин значимо преобладал генотип Т/Т полиморфного варианта rs2239533 гена WFDC2 ( $\chi^2=4,671$ ,  $p=0,031$ ). Последующий анализ, проведенный с разделением больных на подгруппы в соответствии с гистологическими вариантами ООЯ (доброкачественные / злокачественные) позволил выявить, что носительство генотипа Т/Т по варианту rs2239533 гена WFDC2 было ассоциировано с наличием ЗОЯ (OR=5,54 (95 % CI 1,12 – 27,54),  $p=0,03$ ).

Полученные результаты требуют уточнения и дальнейшего изучения с увеличением объема выборки. При подтверждении полученных данных в будущих исследованиях на более широкой выборке пациентов, существует вероятность формирования групп риска по РЯ путем определения полиморфных вариантов гена WFDC2 еще до этапа обнаружения ООЯ.

## ГЛАВА 4

### ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

#### 4.1 Обсуждение результатов ретроспективного исследования

По результатам ретроспективного исследования протоколов аутопсий пациенток с ООЯ, смерть которых наступила в клиниках ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России негинекологического профиля, наиболее частыми причинами смерти женщин старше 55 лет являлись заболевания системы кровообращения и злокачественные новообразования различных локализаций, что согласуется с данными Росстата о коэффициентах смертности по основным классам причин смерти за 1976–2016 гг. Пациентки младше 55 лет чаще умирали от воспалительных заболеваний и злокачественных новообразований различных локализаций.

Частота обнаружения ООЯ у пациенток стационаров негинекологического профиля составила 4,6 %, что соответствует данным литературы [144].

Вероятность развития различных ООЯ резко увеличивается с возрастом. По данным P. Hartge (2000), ООЯ встречаются у 21 % женщин старше 65 лет [39]. После наступления менопаузы риск того, что ООЯ окажется злокачественным, повышается более чем в 3 раза, в связи с чем пациентки постменопаузального периода заслуживают особого внимания, ведь именно на период постменопаузы приходится пик заболеваемости РЯ [4; 19; 20; 21; 39]. По данным ретроспективного исследования, у каждой шестой (16,3 %) пациентки с ООЯ в постменопаузе (старше 55 лет) были верифицированы злокачественные формы, у половины из которых ЗОЯ оказались «находкой» при проведении аутопсии; среди пациенток с ООЯ младше 55 лет злокачественные формы были выявлены у 5,9 %, поражение яичников было метастатическим.

При гистологическом исследовании в группе ретроспективного анализа у подавляющего большинства (89 %) пациенток были обнаружены ДОЯ. Наиболее распространенными ДОЯ являются эпителиальные опухоли яичников – на их долю приходится 60–80 % ООЯ, при этом большая часть представлена кистозными образованиями, требующими дифференциального диагноза с ретенционными кистами [12; 64; 69]. В проведенном нами ретроспективном исследовании доброкачественные эпителиальные опухоли оказались на втором месте по частоте встречаемости после опухолевидных образований и опухолеподобных процессов яичников.

В ранее опубликованных исследованиях [64; 69] показано, что 75–90 % ЗОЯ представлены эпителиальными типами. При проведении патологоанатомического

исследования, у пациенток были верифицированы следующие варианты ЗОЯ: серозная цистаденокарцинома – 2 (4,1 %), муцинозная цистаденокарцинома – 3 (6,1 %), эмбриональный РЯ – 1 (2,0 %), недифференцированный РЯ – 2 (4,1 %).

В работах S.I. Wolf (1990), C. Conway (1998), S.R. Goldstein (1990), R.C. Miller (1991), J.M. McDonald, S.C. Modesitt., (2006) предлагается динамическое наблюдение (без хирургического вмешательства) при размерах ООЯ менее 5 см у женщин в постменопаузе, а в работах C.L.Bailey, F.R.Ueland, G.L.Land (1998) – при размерах менее 10 см [26; 39; 143; 151]. По нашим данным, размеры ЗОЯ достоверно превышали размеры ДОЯ ( $p < 0,0001$ ), средний размер ЗОЯ, выявленных при аутопсии у пациенток постменопаузального возраста, составлял  $107,5 \pm 78$  мм. У 3 из 8 (37,5 %) больных с РЯ в постменопаузе диаметр выявленных опухолей составил от 20 до 40 мм.

Выявление ЗОЯ в большинстве (60–70 %) случаев происходит на распространенных (III–IV) стадиях заболевания в связи с отсутствием высокоинформативных методов диагностики и прогнозирования характера опухоли на начальных этапах развития онкологического процесса [40; 49; 71; 134]. Полученные в ходе проведенного ретроспективного исследования результаты еще раз подтверждают сложность обнаружения ЗОЯ, особенно на начальных стадиях: у половины пациенток со ЗОЯ в постменопаузе заболевание, выявленное на I–II стадиях, было «находкой» при проведении аутопсии.

Учитывая высокую частоту обнаружения ЗОЯ у больных в постменопаузе, хирургический метод лечения должен быть предпочтительным при выявлении ООЯ у данных пациенток (с обязательным учетом анамнеза, значений ОМ и прогностических методов, структуры ООЯ, описываемой при УЗИ ОМТ / МРТ ОМТ, а также экстрагенитальной патологии).

#### **4.2. Обсуждение клинико-anamнестических данных и результатов лабораторно-инструментальных методов обследования пациенток группы проспективного исследования**

По данным RCOG (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists) 2011 г., до 10 % женщин подвергаются хирургическому лечению по поводу ООЯ в течение жизни [150]. У подавляющего большинства больных (около 85 %) диагностируют эпителиальные формы опухолей. Среди них преобладают ДОЯ (около 70–80 %), а ЗОЯ составляют около 20–30 % [15; 57]. В пременопаузальном периоде вероятность того, что ООЯ окажется доброкачественным, составляет 85–93 %, а у пациенток в постменопаузе – 55–80 % [4; 12; 15; 143].

По данным А.Д. Каприна за 2016 г., максимальное число злокачественных заболеваний (15,2%) у женщин приходится на возрастную группу 65–69 лет, наблюдается рост среднего возраста заболевших для большинства нозологий, в том числе для РЯ [2; 21]. Средний возраст больных с впервые установленным диагнозом РЯ в 2006 г. составлял 58,3 лет, в 2016 г. – 59 лет [21]. Медиана возраста для наиболее часто встречающегося эпителиального типа РЯ также приходится на период постменопаузы и находится между 60 и 65 годами. В возрасте младше 30 лет эпителиальные ЗОЯ развиваются менее чем в 1 % случаев и чаще представлены герминомами [4].

В проспективном исследовании приняли участие 124 пациентки гинекологической клиники ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России и ОГАУЗ «ТООД», поступившие для хирургического лечения по поводу ООЯ в период с 2015 по 2018 гг., из которых 54 (43,5 %) находились в периоде постменопаузы. В настоящем исследовании пациенты со ЗОЯ были достоверно старше женщин с ДОЯ ( $p < 0,0001$ ). РЯ был верифицирован у 8 (30,8 %) пациенток в пременопаузальном периоде и у 18 (69,2 %) женщин в постменопаузе. Медианное среднее возраста больных, у которых были выявлены ЗОЯ, составило 54,5 [46,0; 67,5] лет. В возрасте младше 30 лет в группе проведенного исследования ЗОЯ была выявлена у одной (3,8 %) пациентки и представлена муцинозной карциномой.

При неосложненном течении ДОЯ, как правило, не имеют специфических клинических проявлений [12; 15]. ЗОЯ на ранних стадиях протекают бессимптомно или вызывают появление минимальной симптоматики, зачастую игнорируемой пациентками. Симптомы остаются неспецифичными даже при появлении развернутой клинической картины опухолевого процесса: наблюдаются боли в животе различной интенсивности и локализации, диспепсические жалобы, вздутие живота, раннее насыщение, снижение работоспособности и слабость. Такая неспецифическая симптоматика на ранних стадиях заболевания приводит к тому, что выявление заболевания по клинической картине является крайне затруднительным [15; 50]. При поступлении в стационар субъективные жалобы предъявляли 88 (71 %) участниц исследования. Пациентки с ЗОЯ достоверно чаще предъявляли жалобы ( $p = 0,001$ ). Для пациенток со ЗОЯ на ранних (I–II) стадиях были характерны те же жалобы, что и для пациенток с ДОЯ (боли внизу живота и подвздошных областях, увеличение размеров живота). На поздних стадиях РЯ пациентки чаще предъявляли жалобы на слабость и снижение массы тела, которые не были характерны для женщин с ДОЯ и ЗОЯ I–II стадий. Увеличение размеров живота отмечали пациентки как с ДОЯ, так и с ЗОЯ, что было связано с размерами ООЯ и с формированием асцита соответственно.

При сборе семейного анамнеза было выяснено, что у родственников 18 (14,5 %) женщин (14 (14,3 %) с ДОЯ и 4 (15,4 %) с РЯ) были когда-либо диагностированы злокачественные новообразования различных локализаций. Наследственный фактор является одним из важных факторов риска в развитии РЯ, хотя большинство карцином яичника (95 %) являются спорадическими по своей природе и их риск развития в популяции не превышает 1,5 %, т. е. заболевает 1 из 100 женщин. Тогда как к наследственным формам могут быть отнесены только 5 % случаев РЯ, риск развития заболевания может возрасти до 50 %, то есть заболевает каждая вторая [61; 64]. У 7 (5,6 %) пациенток группы исследования родственницы первой степени родства по женской линии имели ЗОЯ, молочных желез и кишечника. После хирургического лечения и гистологического исследования операционного материала, у всех вышеупомянутых 7 пациенток были верифицированы ДОЯ. Две из четырех пациенток со ЗОЯ и отягощенной наследственностью по онкологическим заболеваниям не смогли указать локализацию злокачественных процессов у родственников в связи с выявлением рака на IV стадии и множественными метастазами, одна женщина сообщила о раке желудка у деда, еще одна пациентка – о лейкозе у отца. Участницы проведенного исследования с отягощенным семейным анамнезом по онкологическим заболеваниям не были обследованы на наличие мутаций генов BRCA1/2, в связи с чем вклад генетического фактора в развитие ЗОЯ не оценивался.

Автором индекса малигнизации RMI (I.J. Jacobs, 1990) было рекомендовано особое внимание при УЗИ ОМТ уделять следующим характеристикам: многокамерность ООЯ, наличие солидного компонента, моно- / билатеральное поражение, наличие жидкости в брюшной полости (асцита) и метастазов [77]. В исследовании M. Nowak (2002), целью которого было изучить структуру ООЯ у пациенток репродуктивного возраста, 88,4 % ДОЯ были монологатеральными, а ДОЯ обоих яичников встречались в 11,6 % случаев [162]. При УЗИ ОМТ у пациенток группы проведенного нами исследования чаще описывали монологатеральное поражение яичников: оно было указано в протоколах УЗИ ОМТ 70 (71,4 %) женщин с ДОЯ и 15 (57,7 %) больных РЯ. По данным R. Edelman (2006), B. Hamm, R. Ferstner (2007), монологатеральное поражение более характерно для ДОЯ (60 %), а билатеральное наблюдается лишь в 30–40 % случаев, что согласуется с полученными нами данными. При РЯ авторы наблюдали обратное соотношение [113]. В настоящем исследовании статистически значимых различий в частоте моно- и билатерального поражения яичников в группах пациенток ДОЯ и ЗОЯ не выявлено ( $\chi^2=1,798$ ;  $p=0,18$ ).

В публикациях S.I. Wolf (1990), C. Conway (1998), S.R. Goldstein (1990), R.C. Miller (1991), J.M. McDonald, S.C. Modesitt (2006) предлагается динамическое наблюдение за

пациентками в постменопаузе с ООЯ менее 5 см [15; 26; 143; 151], в работах С.L. Bailey, F.R. Ueland, G.L. Land (1998) – при размерах менее 10 см [39]. Авторы считают, что при вышеуказанных размерах вероятность того, что ООЯ у женщины в постменопаузе окажется злокачественным низка, в связи с чем не обязательно прибегать к хирургическому вмешательству [15; 26; 39; 143; 151]. Размеры ЗОЯ, описанные при УЗИ ОМТ, в проведенном нами проспективном исследовании достоверно превышали размеры ДОЯ ( $p < 0,001$ ). При этом у 6 (33,3 %) участниц исследования постменопаузального возраста с РЯ размеры опухолей не превышали 5 см, а у 11 (61,1 %) – имели размеры менее 10 см. Таким образом, размер ООЯ, описанный при УЗИ ОМТ, не должен являться определяющим критерием при выборе тактики ведения больных.

Для данных об информативности метода ЦДК в дифференциальной диагностике ООЯ характерен большой разброс: чувствительность 18–100 %, специфичность – 46–98 % [11]. Кровоток в ООЯ в режиме ЦДК при УЗИ ОМТ был оценен у 42 (33,9 %) пациенток, из которых у 33 (26,6 %) были впоследствии верифицированы ДОЯ, а у 9 (7,3 %) – ЗОЯ. Таким образом, у всех пациенток с ЗОЯ, у которых УЗИ ОМТ сочеталось с анализом кровотока в режиме ЦДК, был выявлен кровоток в ООЯ различной степени выраженности, что согласуется данными литературы, в которых описана визуализация сосудов в режиме ЦДК в 23–47 % ДОЯ и в 95–98 % ЗОЯ [7; 11]. Следует отметить, что при оценке кровотока в режиме ЦДК при УЗИ ОМТ у пациенток группы исследования врачами ультразвуковой диагностики не осуществлялась оценка PI и RI, что снижает диагностическую значимость примененного метода. По данным F. Hossain с соавторами, чувствительность RI для ЗОЯ составляет 91,7 %, а для ДОЯ – 88,9 % [168]. Точность PI в дифференциальной диагностике ООЯ ниже – 63,3 % [12; 168].

Обладая высокой мягкотканной разрешающей способностью, МРТ позволяет достоверно определить характер патологического процесса, оценить его локализацию, объём поражения, выявить сопутствующие изменения, диагностика которых с помощью других исследований затруднена [17; 182]. Согласно данным литературы, точность дифференциальной диагностики ДОЯ и ЗОЯ при помощи МРТ с контрастированием достигает 97–98 % [9; 27; 50]. В проведенном нами исследовании МРТ ОМТ была выполнена 42 (33,9 %) пациенткам с ООЯ (34 (34,7 %) участницам исследования с ДОЯ и 8 (30,8 %) со ЗОЯ). Результаты МРТ ОМТ у большинства пациенток подтверждали данные, полученные при УЗИ ОМТ (о локализации, размерах, форме и структуре ООЯ, наличии жидкости в брюшной полости) Только у 2 (1,6 %) женщин в постменопаузе дополнительно были описаны увеличенные забрюшинные лимфатические узлы, впоследствии у них были идентифицированы ЗОЯ. У остальных 40 (32,3 %) участниц исследования при МРТ не было выявлено каких-либо дополнительных к

данным УЗИ ОМТ сведений, которые могли бы повлиять на тактику дальнейшего ведения пациенток. Достоверно оценить прогностическую ценность МРТ при ДОЯ и ЗОЯ в проведенном исследовании не удалось в связи с малым числом пациенток, обследованных с использованием данного метода.

Согласно данным литературы, доброкачественные формы встречаются в 75–85 % случаев ООЯ, причем из них 34 % – опухолевидные процессы [41]. Из истинных доброкачественных опухолей яичников наиболее часто встречаются серозные типы – в 60–69,8 % наблюдений, второе место по частоте занимают муцинозные доброкачественные опухоли яичников, описанные у 15,7 % пациенток (8–10 % пациенток с эпителиальными опухолями) [41]. Результаты, полученные в проведенном нами исследовании, близки к вышеупомянутым данным: ДОЯ были выявлены у 79 % пациенток, из которых 27,6 % – серозные эпителиальные опухоли, 25,5 % – опухолеподобные образования и опухолевидные процессы, 4,8 % – муцинозные эпителиальные опухоли.

В ряде публикаций на тему эффективности прогнозирования характера ООЯ на этапе предоперационного обследования авторы описывают морфологию ООЯ в группах исследования. Эпителиальные опухоли имели преимущественное распространение во всех проанализированных исследованиях, как среди доброкачественных, так и злокачественных ООЯ [8; 76; 92; 123; 178; 197]. В исследовании Н. Winarto (2014), проведенном в Индонезии с участием 126 пациенток с ООЯ для оценки диагностической значимости RMI, 100 % как доброкачественных, так и злокачественных и пограничных опухолей были эпителиальными [197]. В статье по исследованию с подобной целью Н.С. Simsek (2014), была описана более широкая выборка пациенток (n=569) с ООЯ, эпителиальными типами были представлены 69,6 % ДОЯ и 100 % случаев РЯ [178]. Дизайн исследования К. Al Musalhi (2016) был наиболее близок к проведенному нами, выборка составила 213 пациенток, из которых у 164 (77 %) женщин выявлены ДОЯ, а у 49 (23 %) – ЗОЯ, при этом 37,6 % ДОЯ и 49 % ЗОЯ были представлены эпителиальными типами [123]. В проведенном нами исследовании эпителиальные опухоли составляли 66,9 % ДОЯ и 100 % ЗОЯ.

Согласно литературным источникам, примерно в 60–70 % случаев ЗОЯ диагностируют на распространенных (III–IV) стадиях [2; 40; 48; 54; 71; 134]. Малая онкологическая настороженность врачей общей практики и гинекологов приводит к тому, что ЗОЯ выявляются на поздних стадиях, когда 5-летняя выживаемость достигает только 17 %, составляя на I стадии 89 % [49]. Трудности ранней диагностики связаны с неспецифической симптоматикой, отсутствием высокоэффективных диагностических тестов, позволяющих заподозрить и обнаружить ЗОЯ на начальных этапах развития [56]. С этим связан и тот факт, что около 70 %



больных с ЗОЯ I стадии и 40 % со II стадией заболевания поступают в гинекологические стационары общего профиля [40]. Удельный вес начальных (I–II) стадий РЯ у пациенток группы исследования составил 38,5 %, распространенных (III–IV) – 61,5 %, что согласуется с данными литературы [2; 40; 48; 54; 71; 134].

#### **4.3 Обсуждение диагностической ценности СА-125, HE-4, RMI, СРН-I, ROMA и RMI M при прогнозировании характера объёмных образований яичников**

У 10–20 % женщин на протяжении жизни диагностируют ООЯ, большая часть из которых попадает на хирургическое лечение в гинекологические стационары общего профиля, а определенная часть пациенток подвергается динамическому наблюдению либо консервативному лечению [24]. Ошибочный выбор тактики при наличии ЗОЯ может повлечь за собой серьезные неблагоприятные последствия. Поэтому очень важно правильно предсказать наличие злокачественного процесса у пациенток с ООЯ для наиболее верного выбора тактики ведения больных и направления в стационар соответствующего профиля. Проблема прогнозирования характера ООЯ на этапе предоперационного обследования на сегодняшний день остается нерешенной [40]. В публикациях на эту тему встречаются абсолютно контрастные данные о преимуществах определения того или иного ОМ и метода у пациенток до и после наступления менопаузы [41; 76; 88; 90; 92; 93; 109; 114; 119; 120; 123; 128; 131; 132; 147; 162; 169; 172; 178; 184; 189]. Совершенствование неинвазивных методов, позволяющих предсказать вероятность злокачественного характера ООЯ, основанных на сочетании уровней ОМ в крови и данных визуализационных методик, представляет большой научный и практический интерес [63].

Основным ОМ, используемым для определения вероятности наличия злокачественного процесса при обследовании пациенток с ООЯ, на протяжении более 30 лет является **СА-125** [48; 49; 58; 64; 72; 189]. Но диагностическая чувствительность СА-125 варьирует в широких пределах – от 31 до 99 %. Существенными недостатками ОМ СА-125 являются: стадиезависимость и связанная с этим низкая чувствительность на начальных стадиях ЗОЯ (менее 50 %); экспрессия СА-125 характерна не для всех морфологических вариантов ЗОЯ (при эндометриоидной, светлоклеточной и муцинозной карциномах наблюдается менее, чем в 60 % случаев); низкая специфичность у больных молодого возраста [25; 42; 48; 49; 58; 65].

В проведенном нами исследовании общая чувствительность СА-125 составила 76,9 % при специфичности 81,6 %. Полученные данные близки к результатам мета-анализа 53 исследований за 1999–2009 гг., проведенного J.E. Dodge с соавторами (чувствительность 78 % и

специфичность 78 %) [170]. Чувствительность СА-125 в выявлении начальных (I–II) и распространенных (III–IV) стадий ЗОЯ статистически значимо не отличались (80 % и 75 % соответственно,  $p=0,769$ ), что идет в разрез с данными литературы [42; 48; 49; 58; 65]. У пациенток пременопаузального периода чувствительность СА-125 превышала таковой показатель у женщин в постменопаузе, что так же не соответствует результатам исследований, описанных в литературе [48; 49; 123; 134; 169; 170]. Вероятно, подобные расхождения связаны с неоднородностью выборок пациентов в сравниваемых исследованиях.

Ложноотрицательные результаты СА-125 были зафиксированы у 3 (16,7 %) пациенток с серозными карциномами, 2 (100 %) пациенток со светлоклеточными карциномами и 1 (20 %) пациентки с муцинозной карциномой яичников. Согласно данным литературы, повышение уровня СА-125 в крови наблюдается в 90 % случаев серозной карциномы и значительно реже при эндометриоидном РЯ (30–60 %), муцинозной и светлоклеточной карциномах (32 % и 40 % соответственно) [49; 58]. Опираясь на ранее опубликованные данные, можно заключить, что не существует эффективных биомаркеров для диагностики и наблюдения светлоклеточных карцином яичников [58; 172]. Применение анализа уровня СА-125 у пациенток со светлоклеточными карциномами ограничено, но может использоваться как независимый фактор риска рецидива [172]. Чувствительность СА-125 при серозных карциномах яичников на ранних стадиях, по данным литературы, составляет всего 50 %, возрастая у пациенток с более поздними стадиями до 96 %, повышенный уровень СА-125 в постменопаузе с большей вероятностью сопряжен со ЗОЯ [38; 58]. У 3 участниц исследования с гистологически верифицированными в постменопаузе серозными карциномами яичников и с ложноотрицательными результатами определения СА-125 РЯ был диагностирован на III стадии.

Уровень СА-125 превышает референсные значения у 55 % больных при размерах ЗОЯ менее 10 мм, у 80 % больных – при размерах 10–50 мм и у 92 % больных – более 50 мм, но при наличии асцита и метастазов по брюшине, концентрация СА-125 может достичь 10000–20000 Ед/мл даже малых размерах первичной опухоли (брюшина становится дополнительным источником секреции антигена) [58]. В проведенном нами исследовании была выявлена слабая положительная линейная зависимость между уровнем опухолевого маркера СА-125 и размером ООЯ ( $r_s=0,309$ ;  $p=0,001$ ), а также между размером ООЯ и значениями диагностических тестов, в формулы расчёта которых входит СА-125 (RMI ( $r_s=0,275$ ;  $p=0,003$ ), СРН-I ( $r_s=0,297$ ,  $p=0,001$ ) и ROMA ( $r_s=0,220$ ;  $p=0,017$ ).

По данным J.M. Escudero (2011), повышенные уровни СА-125 наблюдаются у 37 % пациенток с доброкачественными гинекологическими заболеваниями, по данным других источников – у 8 % [61; 95; 112]. Ложноположительные результаты определения СА-125 были

зафиксированы у 18 (18,4 %) пациенток с ДОЯ, из которых у 12 (66,7 %) были выявлены эндометриоидные кисты яичников. G. Kalapotharakos (2012), К.М. Terlikowska (2016), К. Al Musalhi (2016) в своих статьях указывают на более высокие показатели специфичности СА-125 у пациенток в постменопаузе [123; 134; 169]. В настоящем исследовании специфичность СА-125 у пациенток с ООЯ в постменопаузе так же была выше в сравнении с женщинами пременопаузального периода (94,4 % и 74,2 % соответственно,  $p=0,013$ ).

Диагностическая ценность **RM1** в разграничении ДОЯ и ЗОЯ на этапе предоперационного обследования дискутируется в литературе. В исследовании А. Melo (2018) **RM1** показал лучшую эффективность в прогнозировании наличия ЗОЯ как в группе пациенток пременопаузального периода, так и у женщин в постменопаузе, в сравнении с СА-125, HE-4 и ROMA [109].

В настоящем исследовании **RM1** являлся наиболее ценным (из имеющихся) прогностическим методом в оценке характера ООЯ на этапе предоперационного обследования, характеризовавшись чувствительностью 88,5 % и специфичностью 93,9 %. Показатели прогностической значимости **RM1** в проведенном исследовании были одинаково высоки как у пациенток пременопаузального периода, так и у постменопаузальных больных (чувствительность 87,5 % и 88,9 %, специфичность – 93,5 % и 94,4 % соответственно). Индекс позволил с высокой вероятностью предсказать наличие ЗОЯ как на начальных, так и на распространенных стадиях (чувствительность 90 % и 87,5 % соответственно,  $p=0,847$ ).

У больных РЯ исследуемой группы **RM1** был ложноотрицательным у 2 женщин в постменопаузе и 1 пациентки пременопаузального периода с ложноотрицательными результатами определения СА-125, входящего в формулу расчёта индекса. По данным гистологического исследования операционного материала, у пациенток с ложноотрицательными результатами **RM1** были выявлены 2 светлоклеточные и 1 муцинозная карцинома. В работе G.K. Lennox (2015) сделан вывод о том, что **RM1** является методом более чувствительным у пациенток с серозными аденокарциномами по сравнению с больными светлоклеточными ЗОЯ [114]. В исследовании А.В. Ульяновой, Ю.Н. Пономаревой и Л.А. Ашрафяна (2018) для 2 из 3 пациенток со светлоклеточными карциномами яичников были характерны ложноотрицательные результаты **RM1** [63].

Результаты проведенного исследования показывают, что **RM1** является высокоинформативным методом прогнозирования характера ООЯ. Полученные данные близки к тем, что были представлены создателями метода (I. Jacobs et al.): чувствительность – 85,4 %, специфичность – 96,9 %, и соответствуют данным, опубликованным рядом зарубежных специалистов [71; 76; 77; 122; 123; 176; 189]. В российских исследованиях, посвященных **RM1**,

чувствительность метода составляла от 75 % до 83,9 %, специфичность – 80,9 % и 99,3 % [40; 62; 63].

В ранее опубликованных результатах исследования К. Al Musalhi (2016) с участием 213 пациенток (77 % с ДОЯ и 23 % с ЗОЯ) показана более низкая чувствительность RMI в сравнении с СА-125 у пациенток общей группы исследования (77 % и 79 % соответственно) и у больных пременопаузального периода (57 % и 67 % соответственно) [123]. В исследовании Н. Winarto (2014) RMI оказался самым низкочувствительным методом (Se=88 %) прогнозирования характера ООЯ в сравнении с СА-125 (Se=96 %), HE-4 (Se=90 %) и ROMA (Se=94 %) [197]. Наши результаты идут в разрез с данными, представленными К. Al Musalhi (2016) и Н. Winarto (2014), но согласуются с выводами С. Anton и F.M. Carvalho (2012) об RMI как наиболее ценном методе оценки вероятности наличия злокачественного процесса по сравнению с СА-125, HE-4 и ROMA при обследовании пациенток с ООЯ [71].

В ряде исследований было установлено, что в определении вероятности наличия ЗОЯ начальных стадий наибольшую чувствительность имеет ОМ HE-4 [25; 55; 58; 78; 108; 130; 142; 180; 190]. Общая чувствительность HE-4 в выявлении РЯ, согласно данным литературы, варьирует от 67 до 83 % при специфичности 86,4–96 % [58; 70; 86; 106; 148]. Чувствительность HE-4 в проведенном исследовании была ниже и составила 57,7 %, специфичность – 96,9 %.

В настоящем исследовании ОМ HE-4 показал 4 (50 %) ложноотрицательных результата у больных РЯ пременопаузального периода (у 2 пациенток с серозными карциномами и больных со светлоклеточной и муцинозной карциномами яичников) и 7 (38,9 %) ложноотрицательных результатов у пациенток с ЗОЯ в постменопаузе (у 4 женщин с серозными карциномами, у 2 пациенток с муцинозными карциномами и у больной со светлоклеточной карциномой яичника). Таким образом, у 11 (42,3 %) пациенток со ЗОЯ результаты определения уровня HE-4 оказались ложноотрицательными, общая чувствительность метода составила 57,7 %, для пациенток в пременопаузальном периоде – 50 %, в постменопаузе – 61,1 %. Полученные результаты согласуются с данными литературы с указанием на то, что в эндометриоидных и светлоклеточных аденокарциномах обнаруживается более низкая и непостоянная экспрессия HE-4, а в образцах РЯ муцинозного гистологического типа может отсутствовать [54; 57; 84; 129; 142]. По данным R. Molina (2011), при серозном типе РЯ уровень HE-4 превышает границы нормальных значений у 85,7 % больных, реже – при муцинозном (53,9 %) и раке других гистологических типов (64,3 %) [129]. Это объясняется источником происхождения вышеперечисленных опухолей: HE-4 демонстрирует повышенную экспрессию в тканях, развившихся из эпителия Мюллера протока [103].

В публикациях R. Molina (2011) указано, что частота превышения уровня HE-4 верхней границы нормы при I–II стадиях РЯ составляла 73,7 %, при III стадии – 75 % и при IV стадии РЯ – 86,4 % [129]. Среди пациенток с ЗОЯ и ложноотрицательными результатами HE-4, РЯ был диагностирован на I стадии у 5 (45,5 %), на II – у 1 (9,1 %), на III – у 4 (36,3 %) и на IV стадии – у 1 (9,1 %) больной. В настоящем исследовании HE-4 продемонстрировал меньшую чувствительность как на I–II стадиях (40 %), так и на III–IV (68,8 %)

По данным зарубежных специалистов, концентрации HE-4 были повышены более чем в 50 % случаев РЯ, не экспрессирующего СА-125 [157]. Кроме того, сообщалось о более высокой чувствительности HE-4 в сравнении с СА-125 в выявлении ЗОЯ начальных (I–II) стадий [25; 108; 130; 142; 180; 190]. Результаты, полученные в проведенном нами исследовании, противоречат вышеупомянутым выводам (чувствительность СА-125 и HE-4 на начальных стадиях составила 80 % и 40 % соответственно,  $p=0,068$ ). В литературе можно встретить схожие данные, свидетельствующие о некотором превосходстве СА-125 над HE-4 в диагностической значимости [70; 105; 119; 149; 186].

В проведенном нами исследовании HE-4 показал низкую чувствительность, но специфичность была высока. В исследовании Е.А. Борисовой, М.Н. Буланова, А.И. Пашова и коллег, целью которого являлась разработка алгоритма дифференциальной диагностики ДОЯ и ЗОЯ на основе комплексного использования данных УЗИ ОМТ и результатов определения концентраций ОМ, HE-4 характеризовался самыми низкими показателями чувствительности, но наивысшими уровнями специфичности [8].

Согласно результатам исследований, проведенных в разных странах, HE-4 является более чувствительным у пациенток с ООЯ в пременопаузальном периоде [109; 119; 120; 131; 132]. В проведенном нами исследовании HE-4 характеризовался более высокими показателями чувствительности и площади под ROC- кривой у пациенток в постменопаузе. Наши результаты согласуются с данными G. Kalapotharakos (2012) о более высокой диагностической значимости СА-125 в сравнении с HE-4 у пациенток пременопаузального периода [134].

По данным J.M. Escudero (2011), повышенные уровни HE-4 могут наблюдаться у 12,3 % пациенток с доброкачественными гинекологическими заболеваниями, в том числе ДОЯ [95]. В проведенном нами исследовании, ложноположительные результаты определения HE-4 были зафиксированы у 3 больных пременопаузального периода (у 2 с эндометриодными кистами и у 1 пациентки с фолликулярной кистой в сочетании с кистой желтого тела). Таким образом, специфичность HE-4 у пациенток с ООЯ в пременопаузе составила 95,2 %, в постменопаузе – 100 %.

Международными многоцентровыми исследованиями было установлено, что вероятность наличия ЗОЯ с максимальной точностью можно определить при изучении уровня HE-4 в сочетании с СА-125 [58; 90; 108]. Используя алгоритм **ROMA**, учитывающий помимо значений СА-125 и HE-4 еще менопаузальный статус пациентки, возможно разделить пациенток с ООЯ на группы высокого и низкого риска по РЯ. По данным литературы, комбинация СА-125 и HE-4 в варианте ROMA характеризуется специфичностью 75 % чувствительностью 85,3 % уже на начальных стадиях РЯ [48; 49; 90; 108]. Чувствительность ROMA в проведенном исследовании составила 76,9 % при специфичности 94,9 %. Чувствительность ROMA пациенток пременопаузального периода – 87,5 %, для больных в постменопаузе – 72,2 %.

Значение ROMA было ложноотрицательным у 3 участниц исследования с серозными карциномами, 2 пациенток с муцинозными карциномами яичников у больной со светлоклеточной карциномой яичника в связи с низкой чувствительностью онкомаркеров СА-125 и HE-4, являющихся основой для расчёта данного алгоритма, при данных типах ЗОЯ [42; 54; 58; 84; 141]. Ложноположительные результаты ROMA у 5 (5,1 %) пациенток, вероятно, были обусловлены ложноположительными результатами определения ОМ СА-125 у вышеперечисленных пациенток.

В литературе встречаются контрастные данные как о превосходстве диагностических возможностей в случае комбинации маркеров [65; 88; 90; 120; 130; 131; 169; 186; 197], так и о том, что добавление HE-4 к СА-125 или использование ROMA не улучшает прогнозирование характера ООЯ на основе только СА-125 [92; 109; 119; 149]. Такие диаметрально противоположные выводы объяснялись, главным образом, различиями в исследованных группах (соотношением различных гистологических типов ООЯ) [56]. В настоящем исследовании комбинация СА-125 с HE-4 была сопоставима с определением только СА-125 по чувствительности, но показала более высокую специфичность (94,9 % против 81,6 %,  $p=0,004$ ). Чувствительность ROMA в определении вероятности наличия ЗОЯ начальных стадий была выше, чем чувствительность HE-4, но ниже, чем таковой показатель для СА-125.

По данным ряда авторов, прогностическая значимость ROMA превышает таковую для методов СА-125 и HE-4 по отдельности у пациенток с ООЯ в постменопаузе [93; 109; 128; 134; 169; 193; 195]. В проведенном нами исследовании комбинация ОМ в варианте ROMA у пациенток постменопаузального возраста характеризовалась одинаковой чувствительностью, специфичностью и площадью под ROC-кривой с ОМ СА-125, уступая по специфичности HE-4, но превосходя последний по чувствительности.

Диагностическая значимость ROMA у пациенток с ООЯ в пременопаузе была выше, чем у пациенток постменопаузального периода, что согласуется с результатами некоторых зарубежных исследований [129; 134; 169; 186]. В исследовании, проведенном в России для разработки комплексного алгоритма дифференциальной диагностики ДОЯ и ЗОЯ на основе данных УЗИ и показателей ОМ, чувствительность ROMA в постменопаузе так же была ниже, чем у пациенток до ее наступления и превосходила таковую для методов СА-125 и HE-4 по отдельности во всех группах исследования [8].

Согласно ранее опубликованным данным Н.У. Cho и S.H. Park (2015), которые провели мультицентровое исследование с участием 90 женщин, AUC для ОМ СА-125 была выше, чем для HE-4 и ROMA в общей группе исследования и у пациенток в постменопаузе, а у женщин с ООЯ пременопаузального периода AUC для СА-125, HE-4 и ROMA значимо не отличались [92]. Наши результаты идут в разрез с вышеописанными: площадь под ROC-кривой для ROMA была больше, чем для СА-125 и HE-4 в общей группе исследования и у пациенток до наступления менопаузы. В постменопаузе площади по ROC-кривыми для СА-125 и ROMA были равны.

Единственным комплексным прогностическим методом, продемонстрировавшим 100 % специфичность в проведенном исследовании оказался индекс Копенгагена **СРН-I**, разработанный как альтернатива ROMA [74]. Но у 14 из 26 (53,8 %) пациенток с ЗОЯ были зафиксированы ложноотрицательные результаты СРН-I: у всех 5 (100 %) женщин с муцинозными карциномами, у 2 (100 %) пациенток со светлоклеточными карциномами и почти у половины (7 (46,7 %)) участниц исследования с серозными карциномами яичников. Чувствительность СРН-I составила всего 46,2 %. По данным авторов СРН-I, в тестовой группе чувствительность индекса составила 95 % при специфичности 78,4 %, в валидационной – 82 % и 88,4 % соответственно. Площади под ROC-кривой для СРН-I, ROMA, RMI в тестовой группе были равны 0,960, 0,954 и 0,959 соответственно; в валидационной когорте больных – 0,951, 0,953 и 0,935 соответственно [74].

Согласно результатам исследования, проведенного в Бразилии в 2016 г. с целью сравнения прогностической значимости СРН-I с ROMA на предоперационном этапе, чувствительность СРН-I и ROMA в разделении пациенток с ДОЯ и с эпителиальными ЗОЯ достигала 89 % при специфичности 85 % [89]. В чешском исследовании 2018 г., проведенном с аналогичной целью, чувствительность и специфичность ROMA составили 71 % и 88 % соответственно, СРН-I – 69 % и 85 % соответственно. В исследовании L. Minar (2018) сделан вывод о том, что СРН-I может применяться как альтернатива ROMA [96]. Чувствительность СРН-I в прогнозировании наличия у пациенток ЗОЯ на I–II составила всего 20 %, на

распространенных стадиях диагностическая значимость индекса была выше (62,5 %,  $p=0,035$ ). В проведенном нами исследовании СРН-I характеризовался наименьшей чувствительностью и площадью под ROC-кривой из всех анализируемых методов, показав ложноотрицательные результаты более, чем у половины больных с ЗОЯ (53,8 %), что идет в разрез с данными тех немногочисленных зарубежных исследований, что были посвящены диагностической ценности СРН-I [74; 89; 96].

Разработанный в ходе проведенного исследования **RM1 M** был истинно положительным у всех пациенток с ЗОЯ в пременопаузальном периоде, а у больных в постменопаузе **RM1 M** наблюдался один ложноотрицательный результат (у пациентки со светлоклеточной карциномой яичника, которой все другие исследуемые ОМ и методы оказались ложноотрицательными). Чувствительность **RM1 M** составила 96,2 % для всех пациенток, 100 % для женщин ООЯ в пременопаузе и 92,9 % – для постменопаузальных больных. Специфичность метода в проведенном исследовании составила 94,9 %. Таким образом, заменив в формуле расчёта индекса малигнизации СА-125 на более специфичный ОМ HE-4, удалось получить метод, показавший наибольшие показатели чувствительности и площади под ROC-кривой в исследовании, легко применимый в повседневной практике гинекологов амбулаторного звена. Прогностическая значимость **RM1 M** была одинаково высока у пациенток до и после наступления менопаузы, при начальных и распространенных стадиях РЯ. Учитывая высокую прогностическую значимость **RM1 M** в проведенном исследовании, метод может быть рекомендован в качестве критерия формирования групп риска при обследовании пациенток с ООЯ, что позволит оптимизировать тактику ведения этой категории больных, своевременно определив алгоритм дальнейшего обследования и направив пациенток группы высокого риска в специализированные учреждения.

Чувствительность всех исследуемых нами методов была выше у пациенток с ЗОЯ II патогенетического типа (high-grade) ( $\chi^2=10,919$ ;  $p<0,0001$ ). Учеными из Тайланда в 2018 г. изучалась эффективность использования СА-125, HE-4, **RM1** и **ROMA** при РЯ I и II патогенетических типов. В разграничении ДОЯ и ЗОЯ как I, так и II типа, наиболее значимым оказался алгоритм **ROMA** (AUC 0,86 и 0,83 соответственно), при этом учеными было указано на то, что для **ROMA** была характерна наивысшая специфичность (79,8 %), а для СА-125 и HE-4 – более высокие показатели чувствительности (77,8 % и 76,2 % соответственно) [184]. В проведенном нами исследовании наиболее чувствительными методами оказались **RM1** и **RM1 M** (как при I, так и II типе ЗОЯ).



#### **4.4 Обсуждение прогностической значимости СА-125, HE-4, RMI, СPH-I, ROMA и RMI M у пациенток с эндометриоидными кистами яичников**

Определение истинного числа больных эндометриозом крайне затруднительно в связи с разнообразными клиническими проявлениями заболевания, окончательный диагноз выставляется только на основании морфологического исследования послеоперационного материала. От 2 до 10 % женщин пременопаузального периода во всем мире имеют эту патологию [13; 60; 66]. Согласно данным литературы, карциномы яичника развиваются у 0,3–1,6 % женщин с эндометриозом [51; 116; 138; 174]. Риск развития РЯ у больных эндометриозом увеличивается с одного до двух случаев на 100 женщин, а риск развития эндометриоидного и светлоклеточного рака – в 3 раза выше по сравнению с общей популяцией [51; 116]. В 40–55 % наблюдений РЯ, развившийся у больных эндометриозом, представлен эндометриоидной формой, в 20–40 % – светлоклеточной, в то время как серозные и муцинозные типы ЗОЯ выявляются реже – не более чем в 10 % [67].

Большинство исследователей отмечают, что уровень ОМ СА-125, наиболее часто применяемого при обследовании пациенток с ООЯ, повышается в крови женщин с распространенными формами эндометриоза и колеблется в нормальных пределах при меньшей выраженности заболевания [44; 71; 91; 93; 95; 102; 134]. Чувствительность определения уровня СА-125 в диагностике генитального эндометриоза составляет от 20 до 50 %, что в целом ограничивает его широкое клиническое использование с этой целью, а так же с целью оценки вероятности наличия злокачественного процесса [44; 71; 93; 102; 134].

С момента появления в арсенале врачей ОМ HE-4, ряд исследований был посвящен высокой значимости нового метода в оценке риска малигнизации при подозрении на эндометриоидные кисты яичников [56; 71; 91; 93; 102; 119; 120; 131; 134]. В одноцентровом исследовании, проведенном в Словении в 2016 г., целью которого являлось сравнение уровней СА-125 и HE-4 у пациенток с ДОЯ, было отмечено значимое повышение уровня СА-125 у пациенток с эндометриоидными кистами яичников (средние значения составили 90,1 Ед/мл), в то время как уровни HE-4 находились в пределах референсного интервала [91]. Ранее в исследовании С. Anton с соавторами (2012) были получены схожие результаты: уровень СА-125 был повышен у 12 из 13 (92,3 %) пациенток с эндометриоидными кистами яичников, значения HE-4 превышали ДУ только у 3 (23,1 %), на основании чего авторами был сделан вывод, что ОМ HE-4 является наиболее значимым в случаях разграничения эндометриоидных кист яичников со ЗОЯ [71]. В исследовании G. Kalapotharakos (2012) с участием 311 пациенток с ООЯ, у 39 из которых были диагностированы эндометриоидные кисты, не было отмечено

повышения уровня HE-4 выше границ референсных значений у пациенток с эндометриозом вне зависимости от степени распространенности последнего [134]. В проведенном нами исследовании концентрация СА-125 превышала границы референсных значений у 12 (50 %) пациенток с эндометриоидными кистами яичников, концентрация HE-4 – только у 2 (8,3 %) ( $p=0,002$ ).

В декабре 2017 г. были опубликованы результаты исследования, проведенного в Македонии, в ходе которого оценивалась диагностическая значимость СА-125, HE-4, RMI, ROMA, морфологического индекса и СРН-I для разграничения эндометриоидных кист и эпителиального РЯ. В исследовании принимали участие 164 пациентки репродуктивного возраста с эндометриозом яичников ( $n=37$ ), различными ДОЯ ( $n=57$ ), РЯ ( $n=11$ ) и условно здоровые женщины ( $n=59$ ). Показатели чувствительности, специфичности и площади под ROC-кривой исследуемых методов были следующими: СА-125 (81,82 %, 46,65 %, 0,821), HE-4 (81,82 %, 100 %, 0,934); ROMA (90,91 %, 83,78 %, 0,929), СРН-I (81,82 %, 97,3 %, 0,924); RMI (90,91 %, 35,14 %, 0,880). Таким образом, наиболее эффективными методами являлись HE-4 и СРН-I [102].

В проведенном нами исследовании наиболее эффективными методами оценки риска малигнизации при обследовании пациенток с подозрением на эндометриоидные кисты яичников оказались индекс Копенгагена СРН-I ( $Sp=100$  %) и RMI М ( $Sp=95,7$  %) (приложение Б). Добавление СА-125 и расчёт алгоритма ROMA не повысило эффективности одиночного определения уровня HE-4 у пациенток с эндометриоидными кистами яичников (специфичность HE-4 и ROMA у пациенток с эндометриоидными кистами была одинакова и составила 91,3 %).

В связи с отсутствием публикаций, посвященных полиморфным вариантам rs2239533 и rs2072956 гена WFDC2 у пациенток с ООЯ, обсуждение результатов молекулярно-генетического этапа настоящего исследования не приводится.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время отсутствуют четкие критерии, позволяющие оценить вероятность наличия злокачественного процесса при обследовании пациенток с ООЯ. Перед гинекологами амбулаторного звена стоит непростая задача – с высокой точностью оценить риск малигнизации ООЯ и правильно определить тактику ведения пациенток. Отсутствие специфических симптомов, схожие данные лучевых методов исследования и недостаточная эффективность существующих иммунологических и комплексных прогностических методов делают оценку вероятности наличия ЗОЯ затруднительной.

Проведенный в ходе исследования ретроспективный анализ протоколов аутопсий пациенток, умерших в стационарах негинекологического профиля, еще раз продемонстрировал высокую частоту встречаемости злокачественных форм у пациенток с ООЯ в постменопаузе, а также низкую выявляемость ЗОЯ на I–II стадиях.

В связи с этим на втором этапе было проведено проспективное исследование с целью определения наиболее информативных методов прогнозирования характера ООЯ, используемых на этапе предоперационного обследования в клинической практике гинекологов для формирования групп риска.

В ходе проспективного исследования было выяснено, что наиболее эффективным с целью определения характера ООЯ на этапе предоперационного обследования является расчёт RMI, основанного на данных УЗИ ОМТ, уровне СА-125 в сыворотке крови и менопаузальном статусе пациентки. Индекс продемонстрировал наибольшую прогностическую значимость в сравнении с СА-125, HE-4, ROMA и СРН-I в общей группе исследования и у пациенток в постменопаузе. Эффективность RMI была одинаково высока при прогнозировании наличия ЗОЯ на начальных (I–II) и распространенных (III–IV) стадиях; как при I (low-grade), так и II (high-grade) патогенетическом типе РЯ.

У пациенток до наступления менопаузы СА-125, RMI и ROMA одинаково чувствительны в определении вероятности наличия ЗОЯ на этапе предоперационного обследования, однако, специфичность комплексных прогностических методов (RMI и ROMA) выше, чем СА-125. У пациенток с ООЯ в постменопаузе наиболее диагностически ценным являлся расчёт RMI.

Наименьший процент ложноположительных результатов при оценке прогностической значимости исследованных методов был характерен для пациенток с опухолевидными образованиями и опухолеподобными процессами яичников.

Учитывая недостаточную эффективность имеющихся в настоящее время иммунологических методов и комплексных панелей прогнозирования характера ООЯ на этапе

предоперационного обследования, был предложен новый индекс, путем замены СА-125 в формуле расчёта RMI на HE-4 – OM, обладающий более высокой специфичностью по данным литературы и настоящего исследования. Разработанный «модифицированный» RMI продемонстрировал наивысшие показатели чувствительности и площади под ROC-кривой в общей группе исследования, а также после разделения больных в соответствии с менопаузальным статусом. Чувствительность RMI M была высока в оценке риска наличия ЗОЯ как начальных, так и распространенных стадий; как I (low-grade), так и II (high-grade) патогенетического типа. Кроме того, RMI M показал высокую информативность в разграничении эндометриоидных кист со ЗОЯ, что затрудняется ложноположительными результатами наиболее часто применяемого OM СА-125 в подобных случаях. В связи с вышесказанным, RMI M может быть рекомендован к применению в широкой клинической практике при обследовании пациенток с ООЯ как в пременопаузальном, так и в постменопаузальном периоде, для формирования групп риска по наличию РЯ, правильного выбора тактики ведения больных и их направления для дообследования и лечения в профильные учреждения.

Помимо прогностических индексов, сочетающих данные иммунологических и визуализационных методов исследования, с целью определения риска развития ЗОЯ могут применяться и молекулярно-генетические методы.

В ходе проведенного молекулярно-генетического исследования было выявлено преобладание генотипа Т/Т полиморфного варианта rs2239533 гена WFDC2 у пациенток с ООЯ в сравнении с группой здоровых женщин. Последующий анализ, проведенный с разделением больных на подгруппы в соответствии с гистологическими вариантами ООЯ (ДОЯ / ЗОЯ) позволил выявить, что носительство генотипа Т/Т по варианту rs2239533 гена WFDC2 было ассоциировано с наличием ЗОЯ. При подтверждении полученных данных в будущих более масштабных исследованиях, существует вероятность формирования групп риска по РЯ путем определения полиморфных вариантов гена WFDC2 еще до этапа обнаружения ООЯ.

## ВЫВОДЫ

1. По данным анализа протоколов аутопсий, частота выявления объёмных образований яичников среди пациенток стационаров негинекологического профиля составила 4,6 %. У каждой шестой пациентки в постменопаузе (16,3 %) обнаруженное в ходе патологоанатомического исследования образование яичника являлось злокачественным.

2. Наиболее эффективным прогностическим методом при оценке характера объёмных образований яичников является RMI (Se=88,5 %, Sp=93,9 %, AUC=0,912). RMI продемонстрировал наибольшую чувствительность в определении вероятности наличия злокачественных опухолей на начальных стадиях (Se=90 %). Алгоритм ROMA показал меньшую значимость в сравнении с RMI (Se=76,9 %, Sp=94,9 %, AUC=0,878). Индекс Копенгагена оказался наименее чувствительным, но наиболее специфичным методом оценки риска малигнизации объёмных образований яичников (Se=46,2 %, Sp=100 %, AUC=0,731). В оценке вероятности наличия начальных стадий злокачественных опухолей яичников ROMA и СРН-I характеризовались чувствительностью 60 % и 20 % соответственно.

3. Введение HE-4 в формулу расчёта RMI позволило разработать новый высокочувствительный метод прогнозирования характера объёмных образований яичников (Se=96,2 %, Sp=94,9 %, AUC=0,955). Чувствительность RMI M высока в оценке вероятности наличия как начальных, так и распространенных стадий злокачественных опухолей яичников (Se 90 % и 100 % соответственно), в связи с чем разработанный индекс может эффективно применяться на первичном этапе дифференциально-диагностического поиска в качестве критерия формирования групп риска, что позволит оптимизировать тактику ведения этой категории больных.

4. Определение концентрации опухолевого маркера HE-4, расчёт RMI M и СРН-I являются наиболее информативными в целях разделения пациенток с эндометриоидными кистами и со злокачественными опухолями яичников (Sp 91,7 %, 95,8 % и 100 % соответственно).

5. У пациенток со злокачественными опухолями яичников выявлена ассоциация с генотипом T/T полиморфного варианта rs2239533 гена WFDC2, что может послужить основой для формирования групп риска, в том числе до этапа обнаружения объёмных образований яичников.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для прогнозирования характера объёмного образования яичника на этапе предоперационного обследования рекомендуется прибегать к расчёту RMI M. Значение индекса более 170 у пациенток до наступления менопаузы и более 340 у женщин в постменопаузе указывает на высокую вероятность наличия злокачественной опухоли яичника, в связи с чем пациентки должны быть направлены к онкогинекологу для дообследования и решения вопроса о тактике лечения.

2. В случае повышенного уровня СА-125 в сыворотке крови при наличии объёмных образований яичников, описываемых при УЗИ ОМТ как «эндометриоидные кисты», рекомендуется определение концентрации опухолевого маркера HE-4, расчёт RMI M и CPH-I. При отсутствии превышения их значений установленных дискриминационных уровней, следует рассматривать вопрос о хирургическом лечении в гинекологических стационарах общего профиля; в случаях повышенных значений – направлять пациенток для определения дальнейшей тактики к онкогинекологу.

3. При определении тактики ведения пациенток с объёмными образованиями в постменопаузе, следует руководствоваться комплексом факторов: анамнез заболевания; структура образования, описываемая при УЗИ ОМТ; значения опухолевых маркеров, прогностических индексов и алгоритмов; экстрагенитальная патология. Размер объёмных образований яичников у пациенток в постменопаузе не должен являться определяющим критерием при выборе лечебной тактики.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

АМК – аномальное маточное кровотечение

АФП – альфа-фетопротеин

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ДОЯ – доброкачественное объёмное образование яичника

ДПК – двенадцатиперстная кишка

ДУ – дискриминационный уровень

ЗОЯ – злокачественное объёмное образование яичника

КТ – компьютерная томография

ЛДГ – лактатдегидрогеназа

МРТ – магнитно-резонансная томография

ОГАУЗ «ТООД» – Областное государственное автономное учреждение здравоохранения «Томский областной онкологический диспансер»

ОМ – опухолевый маркер, онкомаркер

ООЯ – объёмное образование яичника

ПИ – прогностический индекс

ППЗ – положительная предсказательная значимость

ПЦР – полимеразная цепная реакция

ПЭТ-КТ – позитронно-эмиссионная компьютерная томография

РЭА – раковый эмбриональный антиген

РЯ – рак яичников

СРБ – С-реактивный белок

УЗИ ОМТ – ультразвуковое исследование органов малого таза

ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

ХГЧ – хорионический гонадотропин

ЦДК – цветное доплеровское картирование

ЭДК – энергетическое доплеровское картирование

ЭДТА – этилендиаминтетрауксусная кислота

ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists) – Американская коллегия акушеров и гинекологов

ADNEX (Assessment of Different NEoplasias in the adneXa) – модель оценки риска рака яичников

A-SAA (acute-phase serum amyloid A) – сывороточный амилоид А острой фазы

BRCA (Breast Cancer Susceptibility Genes) – гены, мутации в которых повышают риск развития рака молочной железы и яичников

AUC (area under ROC curve) – площадь под ROC – кривой

CA-125 (cancer antigen 125) – раковый антиген 125

CA19.9 (cancer antigen 19-9) – раковый антиген 19-9

CA 15-3 (cancer antigen 15-3) – раковый антиген 15-3

CI (Confidence interval) – доверительный интервал

СРН-I – индекс Копенгагена

EGTM (European Group on Tumor Markers) – европейская группа по опухолевым маркерам

Exp – экспонента

FDA (Food and Drug Administration) - Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США

FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) – международная федерация акушеров-гинекологов

HBsAg (Hepatitis B surface Antigen) – поверхностный антиген вируса гепатита В

HCV (Hepatitis C virus) – вирус гепатита С

HE-4 (Human epididymus protein) – белок эпидидимиса человека 4

IGF-II (Insulin-Like Growth Factor 2) – инсулиноподобный фактор роста II

ИОТА (International Ovarian Tumor Analysis) – международная группа анализа опухолей яичников

Ln – натуральный логарифм

Log – логарифм

NRMI (New Risk Malignancy Index) – новый индекс малигнизации, формула которого дополнена коэффициентом, характеризующим наличие факторов риска / протективных факторов рака яичников

OPN (osteopontin) – остеопонтин

OVS (Ovarian Score) – метод сочетанного определения уровня CA-125 и С-реактивного белка для дифференциальной диагностики объёмных образований яичников

PI (Pulsaliti Index) – пульсационный индекс



PLCO (Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Randomized Controlled Trial) – рандомизированное контролируемое скрининговое исследование рака простаты, легких, колоректального рака и рака яичников

RI (Resistance Index) – индекс резистентности

RLU (Relative Light Units) – относительные световые единицы

RMI (Risk of Malignancy Index) – индекс малигнизации

ROC (Receiver Operating Characteristic) – графическая характеристика качества бинарного классификатора

ROMA (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm) – алгоритм расчёта риска малигнизации опухоли яичника

SDS (Sodium Dodecyl Sulfate) – додецилсульфат натрия

SELDI-TOF (Surface-enhanced laser desorption/ionization time-of-flight) – усиленная поверхностью времяпролетная лазерная десорбция/ионизация

SGO (Society of Gynecologic Oncology) – общество гинекологической онкологии

Se (sensitivity) – чувствительность

Sp (specificity) – специфичность

SSC (Saline Sodium Citrate) – цитрат натрия

TNM (Tumor, Nodus and Metastasis) – международная классификация стадий злокачественных заболеваний

UKCTOCS (United Kingdom Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening) – совместное исследование Соединенного Королевства по скринингу рака яичников

$V_s$  – максимальная систолическая скорость кровотока

VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) – фактор роста эндотелия сосудов

WFDC 2 (WAP four-disulfide core domain 2) – ген, кодирующий опухолевый маркер HE-4

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Аксель, Е.М. Заболеваемость и смертность от злокачественных новообразований органов женской репродуктивной системы в России / Е.М. Аксель // Онкогинекология. – 2015. – № 1. – С. 6–15.
2. Аксель, Е.М. Статистика злокачественных новообразований женских репродуктивных органов / Е.М. Аксель, Н.Н. Виноградова // Онкогинекология. – 2018. – №3. – С. 64-78.
3. Аксель, Е.М. Статистика злокачественных новообразований женской половой сферы / Е.М. Аксель // Онкогинекология. – 2012. – № 1. – С. 18–24.
4. Ашрафян, Л.А. Опухоли репродуктивной системы (этиология, патогенез) / Л.А. Ашрафян, В.И. Киселев. – Москва : Димитрейд График Групп, 2007. – 216 с.
5. Баженова, Л.Г. Диагностика рака яичников в практике акушера-гинеколога / Л.Г. Баженова. – Новокузнецк, 2017. – 199 с.
6. Буланов, М.Н. Злокачественные опухоли яичников (часть первая) / М.Н. Буланов // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2014. – № 3. – С. 55–78.
7. Буланов, М.Н. Ультразвуковая гинекология : курс лекций : в 2 ч. Ч. 2 / М.Н. Буланов. – Москва : Видар, 2012. – 449 с.
8. Возможности комплексного использования эхографии и онкомаркеров (СА125, НЕ4, ROMA) для дифференциальной диагностики опухолей яичников / Е.А. Борисова, М.Н. Буланов, А.И. Пашов и др. // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2015. – № 6. – С. 36–52.
9. Возможности позитронно-эмиссионной томографии в диагностике первичного и рецидивного рака яичников: обзор литературы / Л.А. Ашрафян, И.П. Асланиди, О.В. Мухортова и др. // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2012. – № 1. – С. 75–82.
10. Возможности соноэластометрии для дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных опухолей яичников / Л.А. Ашрафян, С.В. Ивашина, Н.В. Когай и др. // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2012. – № 2. – С. 55–58.
11. Востров, А.Н. Дифференциальная ультразвуковая диагностика доброкачественных и злокачественных новообразований яичников / А.Н. Востров, С.О. Степанов, И.А. Корнеева // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. – 2015. – № 3. – С 52–58.
12. Гинекология : национальное руководство / под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, В.Н. Серова и др. – Москва : ГЕОТАР-Медиа, 2017. – 1048 с.
13. Глубокий инфильтративный эндометриоз: послеоперационные рецидивы и возможные пути их профилактики. / Г.Е. Чернуха, Л.М. Ильина, С.В. Павлович, Л.В. Адамян // Акушерство и гинекология. – 2015. – № 8. – С. 39–46.

14. Демидов, В.Н. Оценка информативности компьютеризированной доплерографии в определении характера опухолей яичников / В.Н. Демидов, Л.В. Адамян, Ю.И. Липатенкова // Ультразвуковая диагностика в акушерстве, гинекологии и педиатрии. – 2001. – Т. 9, № 2. – С. 121–126.
15. Диагностика и лечение доброкачественных новообразований яичников с позиции профилактики рака [Электронный ресурс] : клинические рекомендации (протокол лечения) / Л.В. Адамян, Е.Н. Андреева, Н.В. Артымук и др. – Москва, 2018. – Режим доступа: <https://mosgorzdrav.ru/ru-RU/professional/scientific-activity/clinical.html>.
16. Дифференциальная диагностика опухолей и опухолевидных образований яичников: клиническое значение трехмерной эхографии / Н.М. Подзолкова, А.Г. Львова, А.Р. Зубарев, В.Б. Осадчев // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2009. – Т. 8, № 1. – С. 7–16.
17. Ефимова, О.А. Поиск оптимального алгоритма лучевой диагностики на ранней стадии рака яичников / О.А. Ефимова, М.А. Сафонова, А.М. Ионов // Клиническая и профилактическая медицина. – 2017. – № 1. – С. 37–47.
18. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность) / ред. А.Д. Каприн, В.В. Старинский, Г.В. Петрова. – Москва, 2017. – 250 с.
19. Злокачественные новообразования в России в 2013 году (заболеваемость и смертность) : стат. сборник / под ред. А.Д. Каприна. – Москва, 2015. – 249 с.
20. Злокачественные новообразования в России в 2014 году (заболеваемость и смертность) / ред. А.Д. Каприн, В.В. Старинский, Г.В. Петрова. – Москва, 2016. – 250 с.
21. Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – Москва, 2018. – 250 с.
22. Зыкин, Б.И. Эхографическая классификация опухолей и опухолевидных образований малого таза Российской ассоциации врачей ультразвуковой диагностики в перинатологии и гинекологии / Б.И. Зыкин, М.В. Медведев // Ультразвуковая диагностика. – 1998. – № 1. – С. 8–15.
23. Зыков, Е.М. Рациональное использование ПЭТ и ПЭТ-КТ в онкологии / Е.М. Зыков, А.В. Поздняков, Н.А. Костеников // Практическая онкология. – 2014. – Т. 15, № 1. – С. 31–36.
24. К вопросу о референсных границах сывороточной концентрации опухолевого маркера НЕ4 / М.С. Кацюба, Г.А. Усманова, Г.З. Муратова и др. // Практическая медицина. – 2015. – № 1. – С. 76–80.

25. Клиническая значимость биологических маркеров при раке яичников, раке предстательной железы, колоректальном раке / Н.В. Маршутина, М.П. Солохина, И.И. Алентов, Н.С. Сергеева // Исследования и практика в медицине. – 2016. – Том 3, № 1. – С. 46–57.
26. Клиническая онкогинекология : в 3 т. Т. 3 / под ред. Ф.Д. Дисаи, У.Т. Крисмана ; пер. с англ. под ред. Е.Г. Новиковой. – Москва : Рид Элсивер, 2012. – 348 с.
27. Клинические аспекты ПЭТ/КТ-диагностики опухолей репродуктивной системы / С.Ю. Абашин, О.Ю. Анিকেева, П.С. Головин, В.В. Иванников // Онкогинекология. – 2015. – № 3. – С. 66–73.
28. Клиническое применение нового метода соноэластографии в гинекологии / В.Е. Гажонова, С.О. Чуркина, Е.А. Хохлова и др. // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2008. – № 2. – С. 18–23.
29. Когай, С.В. Возможности сонографии, позитронно-эмиссионной томографии и серологического метода исследования в диагностике рецидивов рака яичников : дис. ... канд. мед.наук / С.В. Когай. – Москва, 2013. – 134 с.
30. Комбинация HE4 и СА125: улучшение ранней диагностики и последующего наблюдения за пациентками с раком яичников [Электронный ресурс] : информационное письмо № 20 от 23 ноября 2010 / Ассоциация гинекологов-эндокринологов России. – Режим доступа: <https://gynendo.ru/biblioteka/materialy-dlya-chlenov-age/infopisma-age/infopisma-age-2011>.
31. Люстик, А.В. Ультразвуковые и молекулярно-биологические критерии ранней диагностики рака яичников : дис. ... канд. мед.наук / А.В. Люстик. – Москва, 2012. – 151 с.
32. МаксUTOва, Д.Ж. Применение фокусированного ультразвука под контролем магнитно-резонансной томографии (обзор литературы) / Д.Ж. МаксUTOва // Проблемы репродукции. – 2009. – Т. 15, № 2. – С. 30–36.
33. Мандельштам, А.Э. Семиотика и диагностика женских болезней / А.Э. Мандельштам. – 3-е изд., перераб. и доп. – Ленинград : Медицина, 1976. – 695 с.
34. Маниатис, Т. Методы генетической инженерии. Молекулярное клонирование / Т. Маниатис, Э. Фрич, Дж. Сэмбрук ; пер. с англ. под ред. А.А. Баева, К.Г. Скрыбина. – Москва : Мир, 1984. – 479 с.
35. Мартынов, С.А. Современные онкомаркеры в дифференциальной диагностике опухолей яичников вне и во время беременности (обзор литературы) / С.А. Мартынов // Гинекология. – 2014. – Т. 16, № 4. – С. 63–67.
36. Наркевич, А.Н. Система дифференциальной диагностики злокачественных опухолей придатков матки на основе нейронной сети / А.Н. Наркевич, Е.А. Борисова, Т.А. Макаренко // Медицинская техника. – 2017. – № 5. – С. 49–52.

37. Некоторые нюансы патогенеза рака яичников / К.И. Жордания, Ю.Г. Паяниди, М.В. Савостикова и др. // Онкогинекология. – 2016. – № 1. – С. 36–45.
38. Никогосян, С.О. Современная диагностика рака яичников / С.О. Никогосян, В.В. Кузнецов // Российский онкологический журнал. – 2013. – № 5. – С. 52–56.
39. Никогосян, С.О. Экстренное и плановое хирургическое лечение новообразований придатков матки / С.О. Никогосян, В.В. Кузнецов, А.З. Загаштоков // Акушерство и гинекология. – 2017. – № 6. – С. 10–16.
40. Онкогинекологические аспекты кистозных образований яичников / А.С. Гаспаров, К.И. Жордания, Ю.Г. Паяниди, Е.Д. Дубинская // Актуальные вопросы акушерства и гинекологии. – 2013. – № 8. – С. 9–13.
41. Онкогинекология. Руководство для врачей / под ред. З.Ш. Гилязутдиновой, М.К. Михайлова. – Москва : МЕДпресс-информ, 2002. – 384 с.
42. Онкология : национальное руководство / ред. В.И. Чиссов, М.И. Давыдов. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 1061 с.
43. Опухолевые маркеры СА-125, НЕ-4 и ROMA в дифференциальной диагностике рака яичника у женщин в пре- и постменопаузе [Электронный ресурс] / Н.В. Северская, И.В. Чеботарева, Н.И. Сыченкова и др. // Исследования и практика в медицине. – 2016. – № 3. – Режим доступа: <http://www.rpmj.ru/rpmj/article/view/131/132>.
44. Пересада, О.А. Эндометриоз: диагностические, клинические, онкологические и лечебные аспекты / О.А. Пересада // Медицинские новости. – 2009. – № 14. – С. 14–25.
45. Позитронно-эмиссионная томография с <sup>18</sup>F-фтордезоксиглюкозой у онкологических больных: методика обследования всего тела / О.В. Мухортова, И.П. Асланиди, Л.А. Ашрафян и др. // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2009. – № 3–4. – С. 70–77.
46. Полев, Д. Диагностические биомаркеры в онкогинекологии: критический взгляд / Д. Полев, А. Баранова // Онкогинекология. – 2012. – № 4. – С. 4–12.
47. Приказ Минздрава России от 01.11.2012 № 572н Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)» // Справочник фельдшера и акушерки. – 2013. – № 9. – С. 79–93.
48. Проблемы ранней диагностики и скрининга рака яичников / В.В. Старинский, Н.С. Сергеева, Н.В. Маршутина, И.А. Корнеева // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. – 2013. – № 1. – С. 56–62.

49. Прогностические модели в диагностике рака яичников / С.О. Никогосян, А.З. Загаштоков, Н.Е. Левченко, М.М. Тхакохов // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2018. – Т.14, №2. – С. 82–89.
50. Рак яичника: современные подходы к классификации, диагностике, стадированию и дифференцированной тактике ведения больных / А.Г. Солопова, В.О. Бицадзе, А.Е. Солопова и др. // Журнал акушерства и женских болезней. – 2017. – Т. 66, № 2. – С. 55–66.
51. Рак яичников у больных эндометриозом / М.И. Ярмолинская, А.С. Молотков, А.Э. Протасова и др. // Онкогинекология. – 2018. – №3. – С. 23-31.
52. Ранняя диагностика рака яичников: надежды и реальность / К.И. Жордания, Е.В. Калиничева, А.А. Моисеев и др. // Онкогинекология. – 2017. – № 4. – С. 26–30.
53. Ранняя ультразвуковая диагностика рака яичников с помощью соноэластографии (результат 5-летнего опыта работы) / В.Е. Гажонова, А.Е. Халмухамежова, Н.Н. Виноградова и др. // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2013. – № 1. – С. 79–86.
54. Сергеева, Н.С. Белок эпидидимиса человека не4 как новый опухолеассоциированный маркер / Н.С. Сергеева, И.И. Алентов, Н.В. Маршутина // Онкогинекология. – 2016. – № 4. – С. 48–58.
55. Серов, В.Н. Доброкачественные опухоли и опухолевидные образования яичников / В.Н. Серов, Л.И. Кудрявцева. – Москва : Триада-Х, 2001. – 149 с.
56. Скрининг рака яичников: реальность и перспективы (обзор литературы) / Е.В. Герфанова, Л.А. Ашрафян, И.Б. Антонова и др. // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2015. – Т. 11, № 1. – С. 69–75.
57. Современное состояние проблемы ранней диагностики рака яичников и пути ее решения (обзор литературы) / О.В. Макаров, С.А. Мошковский, М.А. Карпова, М.Р. Нариманова // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2015. – № 1. – С. 76–82.
58. Современные методы иммунодиагностики злокачественных новообразований яичников / С.О. Никогосян, З.Г. Кадагидзе, В.М. Шелепова, В.В. Кузнецов // Онкогинекология. – 2014. – № 3. – С. 49–54.
59. Современные представления о серологических опухолеассоциированных маркерах и их месте в онкологии / Н.С. Сергеева, Н.В. Маршутина, М.П. Солохина и др. // Успехи молекулярной онкологии. – 2014. – № 1. – С. 69–80.
60. Современный взгляд на овариальный резерв у женщин репродуктивного возраста с эндометриоидными кистами яичников (обзор литературы) / Е.С. Филиппова, И.Ф. Козаченко, А.Г. Быков и др. // Проблемы репродукции. – 2017. – Т. 23, № 2. – С. 72–80.

61. Соколенко, А.П. Что нужно знать о наследственном раке молочной железы и яичника / А.П. Соколенко, А.Г. Иевлева, Е.Н. Имянитов. – Санкт-Петербург : Вектор, 2016. – 48 с.
62. Тактика ведения больных с кистозными образованиями яичников: прогнозирование (версии и контраверсии) / А.С. Гаспаров, Е.Д. Дубинская, Ю.Г. Паяниди, И.А. Бабичева // StatusPraesens. – 2013. – № 3. – С. 35–39.
63. Ульянова, А. В. Совершенствование дифференциально-диагностических методов при новообразованиях яичников / А.В. Ульянова, Ю.Н. Пономарёва, Л.А. Ашрафян // Доктор.Ру. – 2018. – Т. 150, № 6. – С. 40–43.
64. Урманчеева, А.Ф. Опухоли яичника (клиника, диагностика и лечение) / А.Ф. Урманчеева, Г.Ф. Кутушева, Е.А. Ульрих. – Санкт-Петербург, 2012. – 66 с.
65. Чибисова, Г.М. Комплексное определение онкомаркеров СА-125, HE-4 и индекса ROMA как фактор прогноза развития рака яичников / Г.М. Чибисова, С.В. Хабаров // Вестник новых медицинских технологий. – 2018. –Т. 25, № 3. – С. 15–20.
66. Эндометриоз и рак яичников. Есть ли взаимосвязь? Общие патогенетические черты рака яичников и эндометриоза / М.М. Сонова, Л.В. Адамян, К.И. Жордания, Ю.Г. Паяниди // Онкогинекология. – 2013. – № 4. – С. 30–40.
67. Эндометриоз и рак яичников, продолжение темы / К.И. Жордания, Ю.Г. Паяниди, М.М. Сонова и др. // Онкогинекология. – 2015. – № 2. – С. 16–24.
68. Эндометриоз [Электронный ресурс] : клинические рекомендации / Л.В. Адамян, Е.Н. Андреева, И.А. Аполихина и др. – Москва, 2016. – Режим доступа: <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/schema/182>.
69. Эпителиальные опухоли яичников. Клиника, диагностика, лечение / Г.М. Савельева, А.А. Соломатина, О.В. Братчикова и др. // ДокторРу. – 2009. – Т. 50, № 6–1. – С. 32–37.
70. Accuracy of serum human epididymis protein 4 in ovarian cancer diagnosis: a systematic review and meta-analysis / A.C. Macedo, M.I. da Rosa, S. Lumertz, L.R. Medeiros // Int. J. Gynecol. Cancer. – 2014. – Vol. 24, N 7. – P. 1222–1231.
71. A comparison of CA125, HE4, risk ovarian malignancy algorithm (ROMA), and risk malignancy index (RMI) for the classification of ovarian masses / C. Anton, F.M. Carvalho, E.I. Oliveira et al. // Clinics (Sao Paulo). – 2012. – Vol. 67, N 5. – P. 437–441.
72. Aggarwal, P. Ovarian tumors in pregnancy: a literature review / P. Aggarwal, S. Kehoe // European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology. – 2011. – Vol. 155. – P. 119–124.
73. A new risk malignancy index to predict ovarian cancer: a bicentric preliminary study / G.M. Iatrakis, S. Zervoudis, P. Tsikouras et al. // JBUON. – 2018. – Vol. 23, N 5. – P. 1380–1383.

74. A novel diagnostic index combining HE4, CA125 and age may improve triage of women with suspected ovarian cancer – An international multicenter study in women with an ovarian mass / M.A. Karlsen, E.V. Høgdall, I.J. Christensen et al. // *Gynecol. Oncol.* – 2015. – Vol. 138, N 6. – P. 640-646.
75. 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. // *Gynecologic Oncology.* – 2009. – Vol. 112, N 1. – P. 40–46.
76. A prospective study to evaluate the risk malignancy index and its diagnostic implication in patients with suspected ovarian mass [Electronic resource] / S.K. Dora, A.B. Dandapat, B. Pande, J.P. Hota // *J. Ovarian Res.* – 2017. – Vol. 10, N 1. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5556625>.
77. A risk of malignancy index incorporating CA 125, ultrasound and menopausal status for the accurate preoperative diagnosis of ovarian cancer / I. Jacobs, D. Oram, J. Fairbanks et al. // *British Journal of Obstetrics and Gynecology.* – 1990. – Vol. 97, N 10. – P. 922–929.
78. Azzam, A.Z. Evaluation of HE4 as an extrabiomarker to CA125 to improve detection of ovarian carcinoma: is it time for a step forward? / A.Z. Azzam, D.I. Hashad, N.A. Kamel // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2013. – Vol. 288, N 1. – P. 167–72.
79. Bocheva, Y. Ca-125 in diagnosis and monitoring of patients with ovarian cancer / Y. Bocheva, P. Bochev, S. Ivanov // *Akush. Ginekol. (Sofia).* – 2015. – Vol. 54, N 1. – P. 11–17.
80. Campbell, S. Ovarian cancer: role of ultrasound in preoperative diagnosis and population screening / S. Campbell // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2012. – Vol. 40, N 3. – P. 245–254.
81. Cancer risks for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from prospective analysis of EMBRACE / N. Mavaddat, S. Peock, D. Frost et al. // *J. Natl. Cancer Inst.* – 2013. – Vol. 105, N 11. – P. 812–822.
82. Can ROMA algorithm stratify ovarian tumor patients better when being based on specific age ranges instead of the premenopausal and postmenopausal status? / A. Chudecka-Głaz, A. Cymbaluk-Płoska, J. Jastrzębska, J. Menkiszak // *Tumor Biology.* – 2016. – Vol. 37, N 7. – P. 8879–8887.
83. Cline, D.M. *Abdominal emergencies* / D.M. Cline, L.G. Stead. – New York : McGraw-Hill, 2008. – 296 p.
84. Clinical application of HE4 and CA125 in ovarian cancer type I and type II detection and differential diagnosis / E. Gąsiorowska, M. Michalak, W. Warchoń et al. // *Ginekol. Pol.* – 2015. – Vol. 86, N 2. – P. 88–93.
85. Clinical outcome of isolated serous tubal intraepithelial carcinomas (STIC) / S.L. Wethington, K.J. Park, R.A. Soslow et al. // *Int. J. Gynecol. Cancer.* – 2013. – Vol. 23, N 9. – P. 1603–1611.



86. Clinical Use of Cancer Biomarkers in Epithelial Ovarian Cancer: Updated Guidelines From the European Group on Tumor Markers / G. Sölétormos, M.J. Duffy, S. Othman Abu Hassan et al. // *Int. J. Gynecol. Cancer.* – 2016. – Vol. 26, N 1. – P. 43–51.
87. Clinical use of cancer biomarkers in epithelial ovarian cancer: updated guidelines from the European group on tumor markers (EGTM) / G. Soletormos, M.J. Duffy, S. Othman et al. // *J. Tumor Biology.* – 2014. – Vol. 35, N 1. – P. S1.
88. Clinical value of human epididymis protein 4 and the Risk of Ovarian Malignancy Algorithm in differentiating borderline pelvic tumors from epithelial ovarian cancer in early stages / B. Kotowicz, M. Fuksiewicz, P. Sobiczewski et al. // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2015. – Vol. 194. – P. 141–146.
89. Comparing the Copenhagen Index (CPH-I) and Risk of Ovarian Malignancy Algorithm (ROMA): Two equivalent ways to differentiate malignant from benign ovarian tumors before surgery? / A. Yoshida, S.F. Derchain, D.R. Pitta et al. // *Gynecol. Oncol.* – 2016. – Vol. 140, N 3. –P. 481–485.
90. Comparison of a novel multiple marker assay vs the Risk of Malignancy Index for the prediction of epithelial ovarian cancer in patients with a pelvic mass [Electronic resource] / R.G. Moore, M. Jabre-Raughley, A.K. Brown et al. // *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* – 2010. – Vol. 203, N 3. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3594101>.
91. Comparison of HE4 and CA125 levels in women with benign gynecologic disorders : Does age or menopausal status matter? / R. Delić, M. Štefanović, Š. Krivec et al. // *Wien Klin Wochenschr.* – 2016. – Vol. 128, Suppl. 7. – P. 543–547.
92. Comparison of HE4, CA125, and Risk of Ovarian Malignancy Algorithm in the Prediction of Ovarian Cancer in Korean Women / H.Y. Cho, S.H. Park, Y.H. Park et al. // *J. Korean Med. Sci.* – 2015. – Vol. 30, N 12. – P. 1777–1783.
93. Comparison of HE4, CA125 and ROMA algorithm in women with a pelvic mass: correlation with pathological outcome / M.T. Sandri, F. Bottari, D. Franchi et al. // *Gynecol. Oncol.* – 2013. – Vol. 128, N 2. – P. 233–238.
94. Comparison of HE4, CA125, and ROMA Diagnostic Accuracy: A Prospective and Multicenter Study for Chinese Women With Epithelial Ovarian Cancer [Electronic resource] / P. Zhang, C. Wang, L. Cheng et al. // *Medicine (Baltimore).* – 2015. – Vol. 94, N 52. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5291636>.
95. Comparison of serum human epididymis protein 4 with cancer antigen 125 as a tumor marker in patients with malignant and nonmalignant diseases / J.M. Escudero, J.M. Auge, X. Filella et al. // *Clin. Chem.* – 2011. – Vol. 57, N 11. – P. 1534–1544.

96. Comparison of the Copenhagen Index versus ROMA for the preoperative assessment of women with ovarian tumors / L. Minar, M. Felsing, Z. Cermakova et al. // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* – 2018. – Vol.140, N 2. – P.241–246.
97. Correlation of ultrasound features and the Risk of Ovarian Malignancy Algorithm score for different histopathological subtypes of benign adnexal masses / C.A. Ionescu, A. Matei, D. Navolan et al. // *Medicine (Baltimore)*. – 2018. – Vol. 97, N 31. – e11762.
98. Deep infiltrating endometriosis: Postoperative recurrences and possible ways of their prevention / G. Chernukha, L. Ilyina, L. Adamyan, S. Pavlovich // *Obstetrics and Gynecology*. – 2015. – N 8. – P. 39–46.
99. Development of a multimarker assay for differential diagnosis of benign and malignant pelvic masses / X. Chen, H. Zhou, R. Chen et al. // *Clin. Chim. Acta.* – 2014. – Vol. 440. – P. 57–63.
100. Diagnostic accuracy of malignancy risk index II in post-menopausal women with adnexal tumours / J.D. Treviño-Báez, J.A. Cantú-Cruz, J. Medina-Mercado, A. Abundis // *Cir. Cir.* – 2016. – Vol. 84, N 2. – P.109 – 114.
101. Diagnostic accuracy of serum HE4, CA125 and ROMA in patients with ovarian cancer: a meta-analysis / J. Wang, J. Gao, H. Yao et al. // *Tumour Biol.* – 2014. – Vol. 35, N 6. – P. 6127–6138.
102. Diagnostic performance of human epididymis protein 4 compared to a combination of biophysical and biochemical markers to differentiate ovarian endometriosis from epithelial ovarian cancer in premenopausal women / T. Nikolova, R. Zivadinovic, N. Evtimovska et al. // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* – 2017. – Vol. 43, N 12. – P. 1870–1879.
103. Diagnostic performance of the biomarkers HE4 and CA125 in type I and type II epithelial ovarian cancer / B. Kristjansdottir, K. Levan, K. Partheen et al. // *Gynecol. Oncol.* – 2013. – Vol. 131, N 1. – P. 52–58.
104. Diagnostic performance of risk of ovarian malignancy algorithm against CA-125 and HE4 in connection with ovarian cancer: a meta-analysis / F. Dayyani, S. Uhlig, B. Colson et al. // *Int. J. Gynecol. Cancer.* – 2016. – Vol. 26, N 9. – P. 1586–1593.
105. Diagnostic performances of HE4 and CA125 for the detection of ovarian cancer from patients with various gynecologic and non-gynecologic diseases / Y. Park, J.H. Lee, D.J. Hong et al. // *Clin. Biochem.* – 2011. – Vol. 44, N 10–11. – P. 884–888.
106. Diagnostic value of serum human epididymis protein 4 (HE4) in ovarian carcinoma: a systematic review and meta-analysis / L. Wu, Z.Y. Dai, Y.H. Qian et al. // *Int. J. Gynecol. Cancer.* – 2012. – Vol. 22, N 7. – P. 1106–1112.

107. Diagnostic Value of the Risk of Malignancy Index (RMI) for Detection of Pelvic Malignancies Compared with Pathology / M. Karimi-Zarchi, S.P. Mojaver, M. Rouhi et al. // *Electron Physician*. – 2015. – Vol. 7, N 7. – P. 1505–1510.
108. Differential diagnosis of pelvic mass: improved algorithms and novel biomarkers / R.C. Bast, S. Skates, A. Lokshin, R.G. Moore // *International Journal of Gynecological Cancer*. – 2012. – Vol. 22. – P. 5–8.
109. Discriminative value of CA-125, HE4, Risk of Malignancy Index II (RMI-II) and Risk of Malignancy Algorithm (ROMA) in the differential diagnosis of pelvic masses: conclusions from a referral Centre in Portugal / Â. Melo, R. Veríssimo, M. Farinha et al. // *J. Obstet. Gynaecol.* – 2018. – Vol. 38. – URL: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/01443615.2018.1457632>.
110. Dubeau, L. The cell of origin of ovarian epithelial tumours / L. Dubeau // *Lancet Oncol.* – 2008. – Vol. 9, N 12. – P. 1191–1197.
111. Duffi, M.J. How to Validate a New Cancer Biomarker: From Discovery to Clinical Application / M.J. Duffi // *Tumor Biology*. – 2014. – Vol. 35, Suppl. 1. – P. S1–S19.
112. Early detection of ovarian cancer: promise and reality / R.C. Bast, N. Urban, V. Shridhar et al. // *Cancer Treat. Res.* – 2002. – Vol. 107. – P. 61–97.
113. Edelman, R.R. Clinical Magnetic Resonance Imaging / R.R. Edelman, J. Hesselink, M. Zlatkin. – 3rd ed. – Saunders, 2006. – Vol. 3. – 4200 p.
114. Effectiveness of the risk of malignancy index and the risk of ovarian malignancy algorithm in a cohort of women with ovarian cancer: does histotype and stage matter? / G.K. Lennox, L.R. Eiriksson, C.J. Reade et al. // *Int. J. Gynecol. Cancer*. – 2015. – Vol. 25, N 5. – P. 809–814.
115. Effect of screening on ovarian cancer mortality. The prostate, lung, colorectal and ovarian cancer screening randomized controlled trial / S. Buys, E. Partridge, A. Black et al. // *JAMA*. – 2011. – Vol. 305. – P. 2298–303.
116. Endometriosis-associated Malignancy / N. Krawczyk, M. Banys-Paluchowski, D. Schmidt // *Geburtsh. Frauenheilk.* – 2016. – Vol. 76, N 2. – P. 176–181.
117. Estimating risk of malignancy in adnexal masses: external validation of the ADNEX model and comparison with other frequently used ultrasound methods // E.M.J. Meys, L.S. Jeelof, N.M.J. Achten et al. // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2017. – Vol. 49, N 6. – P. 784–792.
118. 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 / B. Van Calster, K. Van Hoorde, L. Valentin et al. // *BMJ*. – 2014. – Vol. 349. – P. 5920.

119. Evaluation in the predictive value of serum human epididymal protein 4 (HE4), cancer antigen 125 (CA 125) and a combination of both in detecting ovarian malignancy / B.H. Teh, S.L. Yong, W.W. Sim et al. // *Horm. Mol. Biol. Clin. Investig.* – 2018. – Vol. 35, N 1. – P. 1868–1891.
120. Evaluation of applicability of HE4 and ROMA in the preoperative diagnosis of adnexal masses / L. Janas, E. Głowacka, J.R. Wilczyński et al. // *Ginekol. Pol.* – 2015. – Vol. 86, N 3. – P. 193–197.
121. Evaluation of a risk of malignancy index based on serum CA125, ultrasound findings and menopausal status in the pre-operative diagnosis of pelvic masses / S. Tingulstad, B. Hagen, F.E. Skjeldestad et al. // *British Journal of Obstetrics and Gynaecology.* – 1996. – Vol. 103, N 8. – P. 826–831.
122. Evaluation of HE4, CA125, risk of ovarian malignancy algorithm (ROMA) and risk of malignancy index (RMI) as diagnostic tools of epithelial ovarian cancer patients with pelvic mass / M.A. Karlsen, N. Sandhu, C. Hodgall et al. // *Gynecologic Oncology.* – 2012. – Vol. 127, N 2. – P. 379–383.
123. Evaluation of HE4, CA-125, Risk of Ovarian Malignancy Algorithm (ROMA) and Risk of Malignancy Index (RMI) in the Preoperative Assessment of Patients with Adnexal Mass / K. Al Musalhi, M. Al Kindi, F. Al Aisary et al. // *Oman Med. J.* – 2016. – Vol. 31, N 5. – P. 336–344.
124. Expression of serum human epididymal secretory protein HE4 at low grade and high grade serous carcinomas / Y.F. Zhu, L.S. He, Z.D. Zhang et al. // *Asian Pac. J. Trop. Med.* – 2012. – Vol. 5, N 12. – P. 925–930.
125. Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) in epithelial ovarian neoplasms correlation with clinicopathology and patient survival, and analysis of serum VEGF levels / S. Yamamoto, Y. Konishi, M. Mandai et al. // *British Journal of Cancer.* – 1997. – Vol. 76, N 9. – P. 1221–1227.
126. Extended mortality results for ovarian cancer screening in the PLCO trial with median 15years follow-up / P.F. Pinsky, K. Yu, B.S. Kramer et al. // *Gynecol. Oncol.* – 2016. – Vol. 143. – P. 270–275.
127. Forstner, R. Ovaries and Fallopian Tubes: Normal Findings and Anomalies [Electronic resource] / R. Forstner // *Medical Radiology* / eds. H.U. Kauczor, P.M. Parizel, W.C. Peh et al. – Springer, 2017. – URL: [https://link.springer.com/chapter/10.1007/174\\_2017\\_15](https://link.springer.com/chapter/10.1007/174_2017_15).
128. HE4 and CA125 as a diagnostic test in ovarian cancer: prospective validation of the Risk of Ovarian Malignancy Algorithm / T. Van Gorp, I. Cadron, E. Despierre et al. // *Br. J. Cancer.* – 2011. – Vol. 104. – P. 863–870.

129. HE4 a novel tumors marker for ovarian cancer: comparison with CA125 and ROMA algorithm in patients with gynecological diseases / R. Molina, J.M. Escudero, J.M. Augé et al. // *Tumor Biol.* – 2011. – Vol. 32, N 6. – P. 1087–1095.
130. HE4, CA125 and risk of ovarian malignancy algorithm (ROMA) as diagnostic tools for ovarian cancer in patients with a pelvic mass: An Italian multicenter study / C. Romagnolo, A.E. Leon, A.S.C. Fabricio et al. // *Gynecol. Oncol.* – 2016. – Vol. 141, N 2. – P. 303–311.
131. HE4, Ca125 and ROMA algorithm for differential diagnosis between benign gynaecological diseases and ovarian cancer / B. Ortiz-Muñoz, E. Aznar-Oroval, A. García García et al. // *Tumour Biol.* – 2014. – Vol. 35, N 7. – P. 7249–7258.
132. HE4, CA125, the Risk of Malignancy Algorithm and the Risk of Malignancy Index and complex pelvic masses – a prospective comparison in the pre-operative evaluation of pelvic masses in an Australian population / A. Richards, U. Herbst, J. Manalang et al. // *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol.* – 2015. – Vol. 55, N 5. – P. 493–497.
133. HE4 (WFDC2) gene overexpression promotes ovarian tumor growth [Electronic resource] / R.G. Moore, E.K. Hill, T. Horan et al. // *Sci. Rep.* – 2014. – Vol. 4. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3880958>.
134. High preoperative blood levels of HE4 predicts poor prognosis in patients with ovarian cancer / G. Kalapotharakos, C. Ascitto, E. Henic et al. // *J. Ovarian. Res.* – 2012. – Vol. 5, N 1. – P. 20.
135. Human epididymis protein 4 reference intervals in a multiethnic Asian women population. Human Epididymis Protein 4 Reference Intervals in a Multiethnic Asian Women Population / N.M. Mokhtar, M. Thevarajah, M.A. Noorazmi, M. Isahak // *Asian Pacific. J. Cancer Prev.* – 2012. – Vol. 12. – P. 6391–6395.
136. Human epididymis protein 4 reference limits and natural variation in a Nordic reference population / N. Bolstad, M. Øijordsbakken, K. Nustad, J. Bjerner // *Tumor Biol.* – 2012. – Vol. 33. – P. 141–148.
137. Identification of differentially expressed genes and signaling pathways in ovarian cancer by integrated bioinformatics analysis / X. Yang, S. Zhu, L. Li et al. // *OncoTargets Ther.* – 2018. – N 12. – P. 1457–1474.
138. Impact of endometriosis on risk of further gynaecological surgery and cancer: a national cohort study / L. Saraswat, D. Ayansina, K.G. Cooper et al. // *BJOG.* – 2018. – Vol. 125, N 1. – P. 64–72.
139. Improved short-term survival for advanced ovarian, tubal, and peritoneal cancer patients operated at teaching hospitals / T. Paulsen, K. Kjaerheim, J. Kaern et al. // *Int. J. Gynecol. Cancer.* – 2006. – Vol. 16, Suppl. 1. – P. 11–17.

140. Improving strategies for diagnosing ovarian cancer: a summary of the International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) studies / J. Kaijser, T. Bourne, L. Valentin et al. // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2013. – Vol. 41, N 1. – P. 9–20.
141. Immunohistochemical localization of HE4 in benign, borderline, and malignant lesions of the ovary / P. Georgakopoulos, S. Mehmood, A. Akalin, K.R. Shroyer // *Int. J. Gynecol. Pathol.* – 2012. – Vol. 31. – P. 517–523.
142. Interpretation of single and serial measures of HE4 and CA125 in asymptomatic women at high risk for ovarian cancer / N. Urban, J. Thorpe, B. Y. Karlan et al. // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* – 2012. – Vol. 21, N 11. – P. 2087–2094.
143. Katz, V.L. Benign gynecologic lesions: vulva, vagina, cervix, uterus, oviduct, ovary / V.L. Katz // *Comprehensive Gynecology* / G. Lentz R. Lobo, D. Gershenson, V. Katz. – 6th ed. – Elsevir, 2012. – Ch. 18. – P. 383–432.
144. Kuivasaari-Pirinen, P. Ovarian cysts / P. Kuivasaari-Pirinen, M. Anttila // *Duodecim.* – 2011. – Vol. 127, N 17. – P. 1857–1863.
145. Kurman, R.J. The Dualistic Model of Ovarian Carcinogenesis / R.J. Kurman, I.M. Shih // *Am. J. Pathol.* – 2016. – Vol. 186. – P. 733–747.
146. Kurman, R.J. The origin and pathogenesis of epithelial ovarian cancer: a proposed unifying theory / R.J. Kurman, I.M. Shih // *Am. J. Surg. Pathol.* – 2010. – Vol. 34, N 3. – P. 433–443.
147. Lahlou, N. Ovarian tumor markers of presumed benign ovarian tumors / N. Lahlou, J.L. Brun // *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. (Paris).* – 2013. – Vol. 42, N 8. – P. 752–759.
148. Lin, J. Human epididymis protein 4 for differential diagnosis between benign gynecologic disease and ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis / J. Lin, J. Qin, V. Sangvatanakul // *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology.* – 2013. – Vol. 167, N 1. – P. 81–85.
149. Lycke, M. A multicenter clinical trial validating the performance of HE4, CA125, risk of ovarian malignancy algorithm and risk of malignancy index / M. Lycke, B. Kristjansdottir, K. Sundfeldt // *Gynecol. Oncol.* – 2018. – Vol. 151, N 1. – P. 159–165.
150. Management of Suspected Ovarian Masses in Premenopausal Women (Green-top Guideline N 62) [Electronic resource] : RCOG/BSGE Joint Guideline /British Society of Gynaecological Endoscopy (BSGE). – London : RCOG, 2011. – URL: <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/gtg62>.
151. McDonald, J.M. The incidental postmenopausal adnexal mass / J.M. McDonald, S.C. Modesitt // *Clin. Obstet. Gynecol.* – 2006. – Vol. 49, N 3. – P. 506–516.

152. Measurement of HE4 and CA125 and establishment of reference intervals for the ROMA index in the sera of pregnant women / J. Lu, Z. Zheng, Q. Zhang et al. // *J. Clin. Lab. Anal.* – 2018. – Vol. 32, N 5. – e22368.
153. Menon, U. Risk of ovarian cancer algorithm (ROCA) for the early detection of ovarian cancer / U. Menon, S. Scates, N. Macdonald // *Tumor Biol.* – 2000. – Vol. 21, N 1. – P. 15.
154. MUC16 is lost from the uterodome (pinopode) surface of the receptive human endometrium: in vitro evidence that MUC16 is a barrier to trophoblast adherence / I.K. Gipson, T. Blalock, A. Tisdale et al. // *Biol. Reprod.* – 2008. – Vol. 78, N 1. – P. 134–142.
155. MUC16 provides immune protection by inhibiting synapse formation between NK and ovarian tumor cells [Electronic resource] / J.A. Gubbels, M. Felder, S. Horibata et al. // *Mol. Cancer.* – 2010. – Vol. 20, N 9. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2818693>.
156. Narod, S.A. Should we screen for ovarian cancer? A commentary on the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS) randomized trial / S.A. Narod, V. Sopik, V. Giannakeas // *Gynecol Oncol.* – 2016. – Vol. 141. – P. 191–194.
157. Nolen, B.M. Ovarian Cancer Screening and Early Detection / B.M. Nolen, A.E. Lokshin // *Advances in diagnosis and management of ovarian cancer* / ed. S.A. Farghaly. – New York : Springer, 2014. – Ch. 3. – P. 33–58.
158. OvaDx® Ovarian Cancer Diagnostic Test. In Development [Electronic resource] / Arrayit Corporation (ARYC). – URL: [http://www.arrayit.com/Microarray\\_Diagnostics/OvaDx\\_Ovarian\\_Cancer\\_Test/ovadx\\_ovarian\\_cancer\\_test.html](http://www.arrayit.com/Microarray_Diagnostics/OvaDx_Ovarian_Cancer_Test/ovadx_ovarian_cancer_test.html).
159. Ovarian cancer and normal fallopian tube high WFDC2 expression does not correlate with HE4 serum level / E. Gąsiorowska, G.P. Walkowiak, W. Warchoń et al. // *Ginekol. Pol.* – 2015. – Vol. 86, N 5. – P. 335–339.
160. Ovarian cancer screening and mortality in the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS): a randomized controlled trial / I.J. Jacobs, U. Menon, A. Ryan et al. // *Lancet.* – 2016. – Vol. 387. – P. 945–956.
161. Ovarian Cancer, Version 1.2016, NCCN clinical practice guidelines in oncology / R.J. Morgan, D.K. Armstrong, R.D. Alvarez et al. // *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* – 2016. – Vol. 14. – P. 1134–1163.
162. Ovarian tumors in the reproductive age group / M. Nowak, M. Szpakowski, A. Malinowski et al. // *Ginekol. Pol.* – 2002. – Vol. 73, N 4. – P. 354–358.
163. OVX1, macrophage-colony stimulating factor, and CA-125-II as tumor markers for epithelial ovarian carcinoma: a critical appraisal / C. van Haaften-Day, Y. Shen, F. Xu et al. // *Cancer.* – 2001. – Vol. 92, N 11. – P. 2837–2844.

164. Pavlik, E.J. Ovarian cancer screening effectiveness: A realization from the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening / E.J. Pavlik // *Womens Health*. – 2016. – Vol. 12. – P. 475–479.
165. Positron-emission tomography in gynaecologic malignancies / A.M. one Maffi, M. Piva, C.S. Tsamita et al. // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2009. – Vol. 280, N 4. – P. 521–528.
166. Practical guidance for applying the ADNEX model from the IOTA group to discriminate between different subtypes of adnexal tumors / B. Van Calster, K. Van Hoorde, W. Froyman // *Facts Views Vis. Obgyn.* – 2015. – Vol. 7, N 1. – P. 32–41.
167. Predictive equation of metastasis in patients with malignant ovarian epithelial tumors with the Ca-125 marker / J.F. Sánchez Vega, M.D.R. Murillo Bacilio, A.S. Vintimilla Condoy et al. // *BMC Cancer*. – 2018. – Vol. 18, N 1. – P. 587.
168. Preoperative detection of ovarian cancer by color Doppler ultrasonography and CA 125 / F. Hossain, M.N. Karim, S.M. Rahman et al. // *Bangladesh Med. Res. Counc. Bull.* – 2010. – Vol. 36, N 2. – P. 68–73.
169. Preoperative HE4, CA125 and ROMA in the differential diagnosis of benign and malignant adnexal masses [Electronic resource] / K.M. Terlikowska, B. Dobrzycka, A.M. Witkowska et al. // *J. Ovarian. Res.* – 2016. – Vol. 9, N 1. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4952144>.
170. Preoperative identification of a suspicious adnexal mass: a systematic review and meta-analysis / J.E. Dodge, A.L. Covens, C. Lacchetti et al. // *Gynecologic Oncology*. – 2012. – Vol. 126, N 1. – P. 157–166.
171. Preoperative measurement of serum C-reactive protein: is it useful in the differential diagnosis of adnexal masses? / A.Yoshida, S.F. Derchain, D.R. Pitta et al. // *Int. J. Biol. Markers*. – 2017. – Vol. 32, N 1. P. e83–e89.
172. Prognostic Value of Serum CA19-9 and Perioperative CA-125 Levels in Ovarian Clear Cell Carcinoma / J. Zhu, L. Jiang, H. Wen et al. // *Int. J. Gynecol. Cancer*. – 2018. – Vol. 28, N 6. – P. 1108–1116.
173. Review of 244 cases of ovarian cysts / H.S. Abduljabbar, Y.A. Bukhari, E.G. Al Hachim et al. // *Saudi Med. J.* – 2015. – Vol. 36, N 7. – P. 834–838.
174. Risk and prognosis of ovarian cancer in women with endometriosis: a meta-analysis / H.S. Kim, T.H. Kim, H.H. Chung, Y.S. Song // *British Journal of Cancer*. – 2014. – Vol.110, N 7. – P. 1878–1890.
175. Risk factors of endometriosis associated ovarian carcinoma in women aged 45 years and older / Z.X. He, S. Wang, Z.F. Li et al. // *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. – 2017. – Vol. 52, N 3. – P. 14–19.

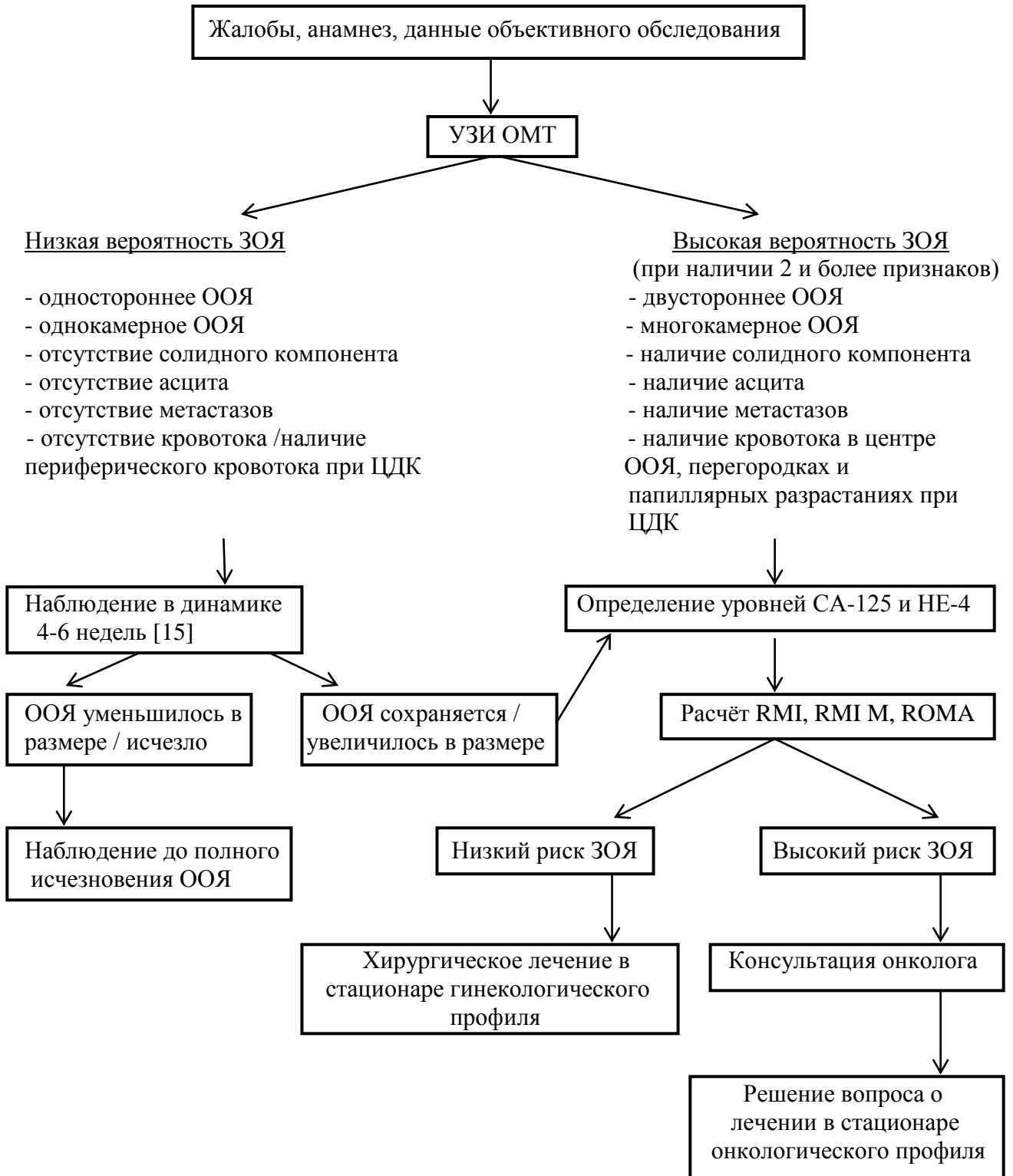


176. Risk of malignancy index used as a diagnostic tool in a tertiary centre for patients with a pelvic mass / F. Hakansson, E.V. Hodgall, L. Nedergaard et al. // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* – 2012. – Vol. 91. – P. 496–502.
177. Risk ovarian cancer [Электронный ресурс] : свидетельство об офиц. регистрации программы для ЭВМ № 2015619866 Рос. Федерация / Е.А. Борисова, М.Н. Буланов, Т.А. Макаренко, А.Н. Наркевич ; правообладатель ГБОУ ВПО КрасГМУ им. В.Ф. Войно-Ясенецкого. – № 2015619866 ; заявл. 17.07.2015 ; зарегистрировано в реестре программ для ЭВМ 15.09.2015. – 1 с.
178. Role of a risk of malignancy index in clinical approaches to adnexal masses / H.S. Simsek, A. Tokmak, E. Ozgu et al. // *Asian Pac. J. Cancer Prev.* – 2014. – Vol. 15, N 18. – P. 7793–7797.
179. Serum HE4 concentration is not dependent on menstrual cycle or hormonal treatment among endometriosis patients and healthy premenopausal women / M. Hallamaa, P. Suvitie, K. Huhtinen et al. // *Gynecol. Oncol.* – 2012. – Vol. 125, N 3. – P. 667–672.
180. Serum human epididymis protein 4 vs carbohydrate antigen CA 125 for ovarian cancer diagnosis / S. Ferraro, F. Bragna, M. Lanzoni et al. // *J. Clin. Pathol.* – 2013. – N 66. – P. 273–281.
181. Serum levels of the ovarian cancer biomarker HE4 are decreased in pregnancy and increase with age / R.G. Moore, M.C. Miller, E.E. Eklund et al. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2012. – Vol. 206, N 4. – P.349.
182. Shellok, F.G. MRI safety update 2008. Part 2: Screening patients for MRI / F.G. Shellok, A. Spinazzi // *AJR.* – 2008. – Vol. 191, N 4. – P. 1140–1149.
183. Short, S. Ovulation and increased FDG uptake on PET: potential for a false-positive result / S. Short, P. Hoskin, W. Wong // *Clin. Nucl. Med.* – 2005. – Vol. 30, N 10. – P. 707.
184. Significance of Serum Human Epididymis Protein 4 and Cancer Antigen 125 in Distinguishing Type I and Type II Epithelial Ovarian Cancers / M. Yanaranop, N. Jantarateptewan, J. Tiyaon, S. Nakrangsee // *Int. J. Gynecol. Cancer.* – 2018. – Vol. 28, N 6. – P. 1058–1065.
185. Siwek, J. Screening for Ovarian Cancer – More Hype Than Hope? / J. Siwek // *Am. Fam. Physician.* – 2016. – Vol. 93. – P. 906.
186. Standard and optimal cut-off values of serum ca-125, HE4 and ROMA in preoperative prediction of ovarian cancer in Vietnam / N.V. Huy, V. Van Khoa, L.M. et al. // *Gynecol. Oncol. Rep.* – 2018. – Vol. 25. – P. 110–114.
187. Subjective assessment versus ultrasound models to diagnose ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis / E.M. Meys, J. Kaijser, R.F. Kruitwagen et al. // *Eur. J. Cancer.* – 2016. – N 58. – P. 17–29.

188. Terms, definitions and measurements to describe the sonographic features of adnexal tumors: a consensus opinion from the International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) Group / D. Timmerman, L. Valentin, T.H. Bourne et al. // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2000. – Vol. 16, N 5. – P. 500–505.
189. The accuracy of risk scores in predicting ovarian malignancy: a systematic review / P. Geomini, R. Kruitwagen, G.L. Bremer et al. // *Obstetrics and Gynecology.* – 2009. – Vol. 113. – P. 384–394.
190. The diagnostic accuracy of two human epididymis protein 4 (HE4) testing systems in combination with CA125 in the differential diagnosis of ovarian masses / M. Lenhard, P. Stieber, L. Hertlein et al. // *Clin. Chem. Lab. Med.* – 2011. – Vol. 49, N 12. – P. 2081–2088.
191. The impact of laparoscopic cystectomy on ovarian reserve in patients with unilateral and bilateral endometriomas / S. Alborzi, P. Keramati, M. Younesi et al. // *Fertility and Sterility.* – 2014. – Vol. 101, N 2. – P. 427–434.
192. Transvaginal color Doppler imaging in the detection of ovarian cancer in a large study population / S. Guerriero, J.L. Alcazar, S. Ajossa et al. // *Int. J. Gynecol. Cancer.* – 2010. – Vol. 20, N 5. – P. 781–786.
193. Usefulness of serum HE4 in endometriotic cysts [Electronic resource] / M. Montagnana, G. Lippi, E. Danese et al. // *Br. J. Cancer.* – 2009. – Vol. 101. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2720222>.
194. Use of a novel biomarker HE4 for monitoring patients with epithelial ovarian cancer / J. Allard, E. Somers, R. Theil, R.G. Moore // *J. Clin. Oncol.* – 2008. – Vol. 26, Suppl. – Abstr. 5535.
195. Use of a Symptom Index, CA125, and HE4 to predict ovarian cancer / M.R. Andersen, B.A. Goff, K.A. Lowe et al. // *Gynecol. Oncol.* – 2010. – Vol. 116. – P. 378–383.
196. Utility of a novel serum tumor biomarker HE4 in patients with endometrioid adenocarcinoma of the uterus / R. Moore, A. Brown, M. Miller et al. // *Gynecol. Oncol.* – 2008. – Vol. 110. – P. 196–201.
197. Winarto, H. Modification of cutoff values for HE4, CA125, the Risk of Malignancy Index, and the Risk of Malignancy Algorithm for ovarian cancer detection in Jakarta, Indonesia / H. Winarto, B.J. Laihad, L. Nuranna // *Asian Pac. J. Cancer Prev.* – 2014. – Vol. 15, N 5. – P. 1949–1953.

## ПРИЛОЖЕНИЕ А

Алгоритм ведения пациенток с объёмными образованиями яичников  
в пременопаузальном периоде



## ПРИЛОЖЕНИЕ Б

Алгоритм ведения пациенток с подозрением на эндометриоидные кисты яичников

