

ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ НОВООБРАЗОВАНИЙ ЯИЧНИКА: МИНИМИЗАЦИЯ ОШИБОК

© А.Э. Протасова^{1,2,3,4}, А.А. Цыпурдеева^{1,5}, Н.Д. Цыпурдеева⁵, И.А. Солнцева^{3,4}

¹ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург;

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург;

³ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург;

⁴ ООО «АВА-ПЕТЕР», Санкт-Петербург;

⁵ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург

Для цитирования: Протасова А.Э., Цыпурдеева А.А., Цыпурдеева Н.Д., Солнцева И.А. Принципы диагностики новообразований яичника: минимизация ошибок // Журнал акушерства и женских болезней. – 2019. – Т. 68. – № 4. – С. 71–82. <https://doi.org/10.17816/JOWD68471-82>

Поступила: 20.06.2019

Одобрена: 25.07.2019

Принята: 12.08.2019

■ Смертность от рака яичника занимает лидирующую позицию среди онкологических заболеваний женского населения, что в первую очередь связано с патогенетическими особенностями рака яичника, гетерогенностью заболевания, отсутствием эффективного скрининга и диагностических методов исследования опухолевого процесса на ранних стадиях. Причины возникновения большинства опухолей яичника неизвестны. Опухолевидные и доброкачественные новообразования яичника не относятся к факторам риска развития рака яичника. Цель представляемого обзора литературы заключается в освещении последних данных мировых экспертных организаций о возможностях диагностики и лечения новообразований яичника.

■ **Ключевые слова:** новообразования яичника; опухоли яичника; диагностика рака яичника; УЗИ органов малого таза.

PRINCIPLES OF DIAGNOSIS OF OVARIAN NEOPLASMS — MINIMIZATION OF ERRORS

© A.E. Protasova^{1,2,3,4}, A.A. Tsypurdeyeva^{1,5}, N.D. Tsypurdeyeva⁵, I.A. Solntseva^{3,4}

¹ Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia;

² V.A. Almazov National Medical Research Center, Saint Petersburg, Russia;

³ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia;

⁴ AVA-PETER Ltd., Saint Petersburg, Russia;

⁵ The Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia

For citation: Protasova AE, Tsypurdeyeva AA, Tsypurdeyeva ND, Solntseva IA. Principles of diagnosis of ovarian neoplasms — minimization of errors. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2019;68(4):71-82. <https://doi.org/10.17816/JOWD68471-82>

Received: June 20, 2019

Revised: July 25, 2019

Accepted: August 12, 2019

■ Ovarian cancer mortality rates hold a leading position among women's cancer, which is primarily associated with the pathogenetic features of ovarian cancer, the heterogeneity of the disease, the lack of effective screening and diagnostic methods for early cancer detection. The causes of most ovarian tumors remain unknown. Ovarian benign tumors and tumor-like formations are not among the risk factors of ovarian cancer. The purpose of this literature review is to highlight the latest data from world expert organizations on the possibilities of ovarian neoplasm diagnosis and treatment.

■ **Keywords:** ovarian neoplasms; ovarian tumors; diagnosis of ovarian cancer; pelvic ultrasound.

Диагностика и выбор тактики лечения новообразований яичника представляют значительные трудности в гинекологии и онкогинекологии. Особенности эмбриогенеза придатков матки определяют многообразие признаков и форм злокачественных и доброкачественных заболеваний.

Высокая чувствительность современных методов исследования не обеспечивает достаточную специфичность в дифференциальной диагностике заболеваний яичника [1].

В декабре 2018 г. на сайте Министерства здравоохранения Российской Федерации (МЗ РФ) опубликованы Клинические рекомендации по диагностике и лечению доброкачественных новообразований яичников с позиции профилактики рака [2].

Цель представляемого обзора литературы заключается в освещении последних данных мировых экспертных организаций о возможностях диагностики и лечения доброкачественных новообразований яичника.

Определить истинную частоту опухолей яичника невозможно, так как в основном они протекают без клинических признаков и не выявляются. В репродуктивном возрасте до 90 % новообразований яичника носят доброкачественный характер. Доля опухолей низкой степени злокачественности или пограничных опухолей составляет 10 %. В постменопаузе злокачественные опухоли яичника диагностируют в 20–30 % случаев [3].

Наибольший удельный вес в структуре онкологической заболеваемости женщин в России в 2017 г. занимают злокачественные новообразования органов репродуктивной системы (39,2 %). Онкогинекологические опухоли составляют 18,2 %, на рак яичника (РЯ) приходится 4,3 %. Абсолютное число первичных больных РЯ превысило 14 000 (14 017), а умерло от РЯ 7645 пациенток. Доля пациенток, диагноз которым установлен на III–IV стадиях опухолевого процесса, приближается к 60 % (58,5 %) [4].

РЯ отличается скрытым и агрессивным течением, при этом отсутствуют методы эффективного скрининга и ранней диагностики, что объясняет высокие показатели смертности [5, 6].

Согласно всемирной базе данных GLOBOCAN в 2018 г. абсолютное число впервые заболевших РЯ составляло 295 414, а число умерших — 184 799 [7].

По данным программы SEER (Surveillance, Epidemiology End Results), пятилетние показа-

тели выживаемости больных РЯ не достигают и 50 % (47,4 %) [8].

Этиопатогенетические причины развития РЯ до сих пор изучены недостаточно. К основным факторам риска развития РЯ относят возраст старше 55 лет; отягощенный семейный анамнез (встречаемость РЯ среди ближайших родственников); мутация генов *BRCA1*, *BRCA2*; ожирение; рак молочной железы в анамнезе даже без мутации *BRCA*; синдром Линча; отсутствие родов, отсутствие приема комбинированной оральной контрацепции, первые роды старше 30 лет, менархе до 12 лет, поздняя менопауза; синдром Пейтца – Егерса; синдром невоидной карциномы базальных клеток; синдром Ли – Фраумени (мутация *p53*); бисексуалы и транссексуалы женщины. Опухолевидные и доброкачественные новообразования яичника не относятся к факторам риска развития РЯ [9].

Роль генетических факторов риска развития РЯ [1] подтверждена открытием генов *BRCA1* и *BRCA2* на хромосомах 17 и 13 соответственно [10]. Мутации в данных генах указывают на фатальный риск возникновения рака молочной железы — до 80–90 %, серозного РЯ — до 54 % для носителей мутаций *BRCA1* и до 23 % в случаях мутации в гене *BRCA2* [11, 12]. Наследственные формы РЯ отличаются как более благоприятным течением, так и более высокими показателями выживаемости, чем спорадические формы. Европейская ассоциация онкологов в случае выявления мутации в генах *BRCA1* и *BRCA2* с целью первичной профилактики рекомендует модификацию образа жизни, назначение комбинированной оральной контрацепции, с 30-летнего возраста применение селективного скрининга (трансвагинальное ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза и определение СА-125) 1 раз в 6 мес. Однако информацию об ограниченной ценности этих исследований в качестве эффективного метода скрининга необходимо довести до пациенток [13]. Данной группе женщин после завершения репродуктивной функции может быть предложена овариэктомия [14–17].

Одним из наиболее острых вопросов при выявлении новообразований яичника является определение признаков их доброкачественности или злокачественности.

В настоящее время 10 % женщин в течение жизни подвергаются хирургическому лечению по поводу новообразований яичников, несмотря на то что только 1 из 6 новообразований

(13–21 %) обладает теми или иными характеристиками злокачественности.

Обоснованное и эффективное обследование пациенток с новообразованиями яичника позволяет клиницисту установить риск злокачественности и определить, какие из них требуют хирургического лечения [18].

Клинический осмотр, изучение акушерско-гинекологического, наследственного анамнеза является первым этапом диагностического поиска. Основными жалобами могут быть тянущие боли внизу живота, увеличение его объема, слабость, утомляемость, одышка, реже тошнота, рвота, снижение массы тела. У ряда больных клинические признаки и жалобы на ранних стадиях заболевания отсутствуют. В 5–7 % случаев РЯ устанавливают при обследовании в связи с увеличением шейных либо над- и/или подключичных лимфатических узлов. В порядке диспансеризации целесообразно проводить общий и гинекологический осмотр [19].

УЗИ органов малого таза представляет собой основной метод диагностики опухолей яичника. Трансвагинальное УЗИ необходимо использовать во всех возрастных группах пациенток, а при больших размерах опухоли выполнять трансабдоминальное УЗИ (категория рекомендаций А; уровень доказательности 2). Предпочтительнее проводить ультразвуковое исследование в В-режиме в сочетании с цветным доплеровским картированием [20, 21].

Если врач-эксперт ультразвуковой диагностики выполняет комплексную оценку клинических и ультразвуковых данных, доплеровских характеристик, применяет различные подходы для анализа полученных результатов, то чувствительность метода повышается до 96,7 %.

International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) Group на основании рандомизированных исследований разработала ультразвуковые критерии новообразований яичников («В-правило» для доброкачественных и «М-правило» для злокачественных опухолей), чувствительность и специфичность которых достигают 95 и 91 % соответственно.

Первый международный мультидисциплинарный консенсус по новообразованиям яичника 2017 г. сформулировал рекомендации по тактике ведения бессимптомных пациенток, в соответствии с которыми необходимо обеспечить консервативное ведение доброкачественных новообразований и оптимизировать показания для обращения к онкогинекологу и хирургического лечения [20].

В основе современной ультразвуковой диагностики новообразований яичника лежит два основных подхода:

- 1) стратификация риска, опирающаяся на оценку визуальных характеристик новообразования;
- 2) использование модели прогнозирования риска, которая предусматривает соблюдение пяти простых правил IOTA (2013).

Стратификация риска означает отнесение выявленного новообразования к одной из трех групп:

- 1) практически наверняка доброкачественное;
- 2) практически наверняка злокачественное;
- 3) неопределенное.

К «практически наверняка доброкачественным» относятся образования, имеющие «классическую» эхографическую картину доброкачественного образования (простая и однокамерная киста, геморрагическая киста, эндометриома, дермоидная киста и фиброма) (рис. 1–6). Понятие однокамерной кисты относительно новое и подразумевает наличие в полости кисты ≥ 1 неполной перегородки, локальных утолщений на стенке высотой до 3 мм, внутренних эхо в полости (рис. 2). Одиночная тонкая (≤ 3 мм) перегородка в полости кисты считается доброкачественной находкой [22].

Впервые в 2018 г. Американская коллегия радиологов (American College of Radiology) опубликовала систему O-RADS, определяющую единую терминологию описания новообразования яичника, его краев, внутренней структуры и васкуляризации, ультразвуковые признаки простой и однокамерной кисты, геморрагической кисты, эндометриомы, дермоидной кисты и фибромы яичника [23].

Предложено выделять пять типов новообразований яичника:

- 1) однокамерная киста без солидного компонента;
- 2) однокамерная киста с солидным компонентом;
- 3) многокамерная киста без солидного компонента;
- 4) многокамерная киста с солидным компонентом;
- 5) солидное образование.

Потенциал злокачественности простых и особенно однокамерных кист часто переоценивают, что ведет к необоснованным хирургическим вмешательствам.

Согласно проведенным в последние годы исследованиям доказано, что простые и одно-

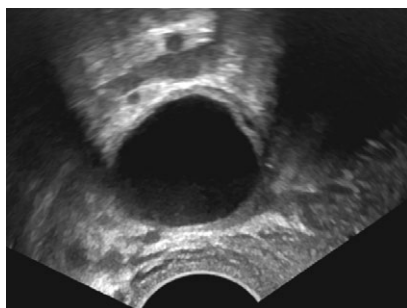


Рис. 1. Простая киста яичника. Анэхогенное аваскулярное образование с ровными тонкими стенками, без солидного компонента и перегородок

Fig. 1. Simple ovarian cyst: an anechoic avascular lesion with smooth thin walls, without a solid component and septations



Рис. 2. Однокамерная киста яичника. Киста с одиночной неполной перегородкой и внутренним эхо

Fig. 2. Uniloculated ovarian cyst: a cyst with one incomplete septum and internal echoes



Рис. 3. Геморрагическая киста яичника. Киста с сетчатым рисунком и сгустком в виде эхогенного компонента с угловыми контурами в полости

Fig. 3. Hemorrhagic ovarian cyst: a cyst with a mesh pattern and a blood clot presenting in the form of an echogenic component with angular contours in the cavity

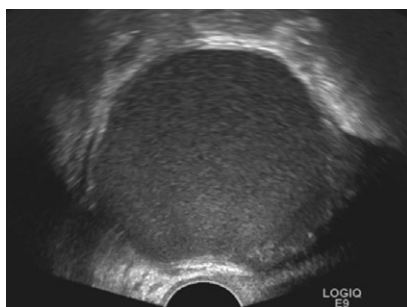


Рис. 4. Эндометриома. Киста с однородной эхо-положительной взвесью в полости (эхогенность «матовое стекло»)

Fig. 4. Endometrioma: a cyst with homogeneous echo-positive suspension in the cavity (ground glass echogenicity)

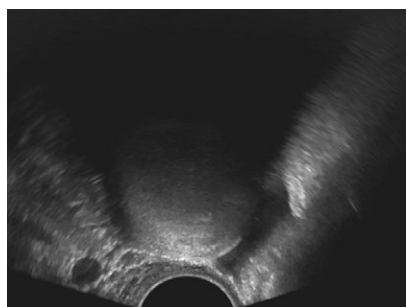


Рис. 5. Дермоидная киста. Аvascularное гиперэхогенное образование с акустической тенью

Fig. 5. Dermoid cyst: an avascular hyperechoic lesion with acoustic shadowing

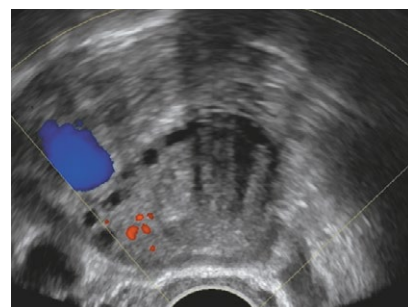


Рис. 6. Фиброма яичника. Solidное гипоэхогенное образование с акустической тенью (возможна минимальная васкуляризация при цветном доплеровском картировании)

Fig. 6. Ovarian fibroma: a solid hypoechoic lesion with acoustic shadowing (minimal vascularization is possible with color Doppler mapping)

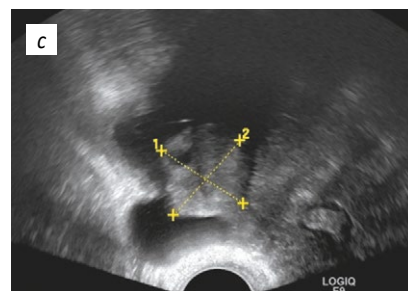


Рис. 7. Новообразования яичника с высоким риском злокачественности: *a* — новообразование преимущественно solidной структуры с васкуляризацией при цветном доплеровском картировании; *b* — solidное гипervаскулярное новообразование яичника; *c* — multiloculated кистозное образование с solidным компонентом

Fig. 7. Ovarian neoplasms with high risk of malignancy: *a* — neoplasm of predominantly solid structure with vascularization (with color Doppler mapping); *b* — solid hypervascular neoplasm of the ovary; *c* — multiloculated cystic lesion with a solid component

Таблица 1 / Table 1

Классификация признаков доброкачественности и злокачественности новообразования яичника по IOTA
The IOTA classification of signs of benign and malignant ovarian tumors

Признаки злокачественности IOTA (М-признаки)	Признаки доброкачественности IOTA (В-признаки)
1. Сolidное образование неравномерной структуры	1. Однокамерное образование
2. Асцит	2. Сolidный компонент, максимальный размер которого составляет <7 мм
3. Как минимум четыре папиллярных разрастания	3. Гладкостенная многокамерная киста диаметром <10 см
4. Неоднородное многокамерное сolidное образование более 10 см	4. Акустическая тень
5. Гиперваскуляризация	5. Аvascularность при цветном доплеровском картировании

камерные кисты не ассоциированы с риском развития овариальной карциномы и не требуют хирургического лечения. Динамическое УЗИ-наблюдение позволяет оценить кисты (менее 0,4 %), которые вызвали трудности в первоначальной оценке или подверглись изменениям в период наблюдения [20, 22, 24, 25]. В ряде случаев показания к хирургическому лечению, например, эндометриомы определяет гинеколог, без необходимости консультации онкогинеколога.

Клинические рекомендации МЗ РФ по диагностике и лечению доброкачественных новообразований яичников с позиции профилактики рака (2018) регламентировали возможность динамического наблюдения простых и однокамерных кист диаметром до 5 см у бессимптомных пациенток в постменопаузе с нормальным уровнем СА-125, первым контрольным обследованием через 4–6 мес. и последующим ультразвуковым наблюдением 1 раз в год при отсутствии изменений в динамике [2].

К группе новообразований яичника с высоким риском злокачественности относят васкуляризированные новообразования сolidной или преимущественно сolidной структуры, содержащие множественные васкуляризированные перегородки (>3 мм) и папиллярные разрастания на стенках в количестве более четырех (рис. 7). Однокамерные или многокамерные кистозные новообразования с сolidным компонентом или преимущественно сolidные (более чем на 80 %) относятся к образованиям с высоким риском пограничной опухоли или эпителиального РЯ [25, 26]. При обнаружении новообразования, имеющего вышеописанные УЗ-признаки, необходима консультация онкогинеколога и маршрутизация

пациентки в стационар онкологического профиля [2].

В тех случаях когда первичное УЗИ не позволяет отнести образование к группе практически наверняка доброкачественных или практически наверняка злокачественных, его расценивают как неопределенное. В этих ситуациях прежде всего анализируют признаки на основе модели прогнозирования риска и предложенных группой IOTA (2013) пяти простых признаков [27, 28].

УЗ-признаки злокачественности новообразования (М-признаки) и УЗ-признаки доброкачественности (В-признаки) представлены в табл. 1. Чувствительность данной модели оценки в прогнозировании риска развития злокачественного процесса составила 93 %, специфичность — 90 %.

По IOTA образование расценивают как злокачественное, если присутствует хотя бы один М-признак и нет ни одного В-признака.

Если присутствует хотя бы один В-признак и нет ни одного М-признака, образование считают доброкачественным.

При отсутствии М- и В-признаков или, наоборот, присутствии и М-, и В-признака образование расценивают как неопределенное [27].

Поскольку цель УЗИ — получить визуальную (морфологическую) картину новообразования, отражающую его злокачественный потенциал, университет Кентукки предложил использовать морфологический индекс (MI), который включает оценку объема и внутренней структуры новообразования с присвоением ему определенного количества баллов (от 1 до 10) (рис. 8). Использование порогового значения $MI \geq 5$ при прогнозировании злокаче-

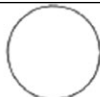
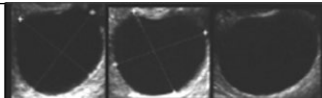

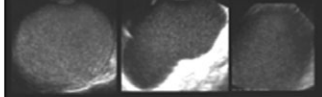

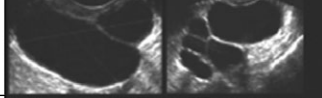
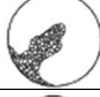
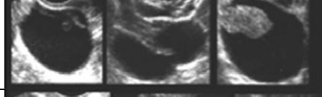

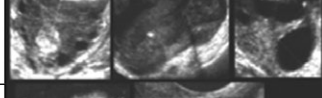

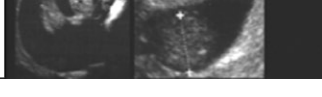
	Объем опухоли Tumor volume	Структура опухоли Tumor structure	
0	<10 см ³		
1	10–50 см ³		
2	>50–100 см ³		
3	>100–200 см ³		
4	>200–500 см ³		
5	>500 см ³		

Рис. 8. Морфологический индекс университета Кентукки для новообразований яичника (образованию присваивают 0–5 баллов по объему и 0–5 баллов по внутренней структуре с подсчетом суммы баллов, которая и является морфологическим индексом)

Fig. 8. The University of Kentucky Ovarian Tumor Morphology Index (lesion is assigned 0-5 points by volume and 0-5 points by internal structure with the calculation of the amount of points, which is the morphological index)

ственности обладает чувствительностью 86 % и специфичностью 98 %. Значение МІ 0–3 соответствует низкому риску злокачественности, от 4 до 6 — неопределенному риску. Повышение МІ ≥ 1 в месяц ассоциировано с риском злокачественности новообразования [29].

В случае выявления при УЗИ признаков неопределенного новообразования необходимо предпринять дальнейшие диагностические шаги: выполнить экспертное УЗИ с целью повышения качества оценки морфологической структуры новообразования, осуществлять динамический УЗ-контроль, провести магнитно-резонансную томографию (МРТ) органов малого таза, сопоставить данные УЗИ с результатами МРТ и показателями опухолевых маркеров, а также обязательно назначить консультацию онкогинеколога.

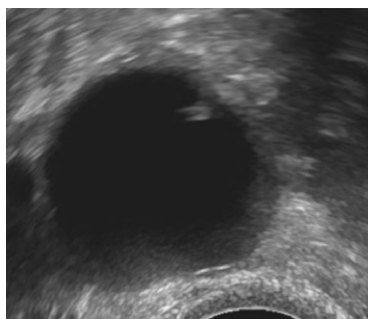
Динамическое ультразвуковое наблюдение новообразований яичника является важной стратегией, однако однозначные рекомендации по интервалам и продолжительности динамического наблюдения на настоящий момент отсутствуют.

Согласно клиническим рекомендациям МЗ РФ 2018 г. стойкие нерегрессирующие кисты яичника следует пересматривать через 3 мес.,

а затем на выборочной основе каждые 6 мес. Рекомендуют проводить ежегодные трансвагинальные УЗИ в течение трех лет и мониторинг уровня белка СА-125 в течение 5 лет с момента постановки диагноза [2].

Клинический пример (рис. 9)

В случае обнаружения неопределенных новообразований яичника необходимо выполнять МРТ как дополнительный метод, который может помочь избежать ненужного хирургического вмешательства [30]. Чувствительность МРТ в дифференциальной диагностике злокачественных новообразований яичника составляет от 88 до 93 % [31]. К признакам злокачественности, выявляемым по МРТ, относятся: наличие твердого компонента образования с неоднородным участком усиления сигнала, размер более 4 см в максимальном диаметре, разрастания и наличие внутренних структур, толщина стенки/перегородки более 3 мм, дольчатая структура образования, аморфные крошечные кальцинаты, сосуды с гетерогенным усилением, папиллярные разрастания с гетерогенным усилением, некроз [32, 33]. МРТ с контрастированием улучшает доморфологическую диагностику РЯ в большей степени, чем ком-



Пациентка Н., 60 лет. Постменопауза 10 лет. По данным УЗИ — однокамерная киста с солидным компонентом размером $32 \times 27 \times 32$ мм. $V = 12,7$ мл. Диаметр солидного включения на стенке — 5 мм, при цветном доплеровском картировании оно аваскулярно

ОЦЕНКА НОВООБРАЗОВАНИЯ

По морфологической структуре — однокамерная киста с солидным компонентом, относится к группе неопределенных новообразований. IOTA (1B-признак — солидный компонент максимальный размером 7 мм, M-признаков нет) — доброкачественное новообразование (низкий риск).

Морфологический индекс — 4 (по объему — 1 балл, по структуре — 3 балла) (неопределенный риск).

ROMA — 8,64 (N от 0 до 25,3).

MPT — отсутствие накопления контрастного вещества в новообразовании.

В целом по результатам лабораторных и диагностических исследований образование относится к группе с низким риском злокачественности.

Необходимы консультация онкогинеколога для осуществления рациональной маршрутизации пациентки и контрольное УЗ-исследование через 3 мес.

МОРФОЛОГИЧЕСКИЙ ИНДЕКС / MORPHOLOGY INDEX

	Объем опухоли Tumor volume	Структура опухоли Tumor structure		
	0	<10 см ³		Гладкая стенка, сонолюцентный сигнал / Smooth wall, sonolucent
	1	10–50 см ³		Гладкая стенка, диффузная эхогенность / Smooth wall, diffuse echogenicity
	2	>50–100 см ³		Утолщение стенки/перегородки < 3 мм / Wall thickening, <3 mm fine septa
	3	>100–200 см ³		Папиллярные разрастания ≥ 3 мм / Papillary projection ≥3 mm
	4	>200–500 см ³		Преимущественно солидные новообразования неравномерной структуры / Complex, predominantly solid
	5	>500 см ³		Солидные новообразования неравномерной структуры и кистозные области с экстраопухолевой жидкостью / Complex, solid and cystic areas with extratumoral fluid

Рис. 9. Оценка новообразования у пациентки Н., 60 лет

Fig. 9. Evaluation of neoplasm in patient N., 60 years old

пьютерная томография, эхография с цветным доплеровским картированием или МРТ без контрастирования, и показано для уточнения анатомических взаимоотношений исследуемых структур, характера роста опухоли, выявления признаков асцита, а также пациенткам, у которых УЗИ органов малого таза оказалось неинформативным [2].

Большое значение в диагностике злокачественных новообразований яичника отводят опухолевым маркерам. Высокогликозилированный белок СА-125 одобрен FDA (Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов — Food and Drug Administration) и наиболее часто используется

в качестве диагностического биомаркера для выявления РЯ. Однако этот показатель не обладает достаточной чувствительностью и специфичностью, не снижает смертность больных РЯ и не может использоваться с целью эффективного скрининга. Более того, уровни СА-125 также повышаются в случаях доброкачественных овариальных образований, при воспалительных процессах, эндометриозе и ряде других заболеваний [34, 35].

В то же время Skates et al. продемонстрировали изменение уровня СА-125 в течение двух лет перед установкой диагноза РЯ. Феномен нарастания уровня СА-125 в сыворотке крови был использован для определения риска раз-

вития РЯ (Risk of Ovarian Cancer — ROC), который учитывает возраст женщины и скорость роста или скорость изменения уровня СА-125 с течением времени [36]. При повышении риска развития РЯ выполняли УЗИ органов малого таза. В результате ретроспективного исследования 9233 женщин с определением риска развития РЯ чувствительность СА-125 повысилась с 62 до 86 % [37]. Данный алгоритм подтвержден и в проспективном исследовании, в котором его специфичность и положительная прогностическая значимость (PPV) для первичного эпителиального РЯ составила 99,8 % (95 % ДИ 99,7–99,9) и 19 % (95 % ДИ 4,1–45,6) соответственно [38].

Впервые взаимосвязь человеческого эпидидимального секреторного белка (HE4 — Human epididymis protein 4) и эпителиального РЯ была доказана в 2003 г. в США [39].

В проспективном исследовании R. Moore et al. (2007) оценивали более десяти опухолевых маркеров как по отдельности, так и в комплексе. Для HE4 чувствительность составляла 72,9 %, а специфичность — 95 %. Для СА-125 чувствительность достигала 43,3 % при специфичности 95 %. В комбинации HE4 и СА-125 показали чувствительность 76,4 % при специфичности 95 % [40]. Схожие результаты были получены и в ряде других исследований, что говорит в пользу оценки именно комбинации обоих маркеров [41, 42].

С целью улучшения специфичности был разработан индекс риска злокачественности (Relative Malignancy Index — RMI), который включает возраст женщины, ультразвуковые характеристики опухоли и уровень СА-125 [43]. Существуют противоречивые данные по эффективности прогнозирования риска развития РЯ. Так, например, в исследовании R. Moore et al. (2010) RMI имеет значительно меньшую чувствительность по сравнению с ROMA (84,6 против 94,3 %) [44]. Однако большинство исследований подтверждают информативность данного метода для дифференциальной диагностики новообразований яичников [45–47].

Известно, что 20 % случаев РЯ не сопровождаются повышением уровня СА-125, поэтому многие исследователи оценивают комбинацию маркеров [40, 48–50]. Так, в исследовании I. Visintin et al. (2008) определяли: СА-125, лептин, пролактин, остеокальцин, инсулиноподобный фактор роста II и фактор ингибирования миграции макрофагов у 362 здоровых паци-

ентов и 156 больных РЯ. Ни один показатель в отдельности не дал достоверных результатов. Однако комбинация шести биомаркеров обладала намного большей чувствительностью и специфичностью (84–98 и 95 %) по сравнению с СА-125 (72 и 95 %) [51].

T. Edgell et al. (2010) исследовали комплекс биомаркеров, который включал следующие показатели: СА-125, С-реактивный белок, сывороточный амилоид А и интерлейкины-6 и -8. Большей чувствительностью и специфичностью обладала мультимаркерная модель по сравнению с определением только СА-125 [52].

Данные крупного проспективного исследования P. Yip et al. по изучению 175 биомаркеров РЯ были опубликованы в 2011 г. Наиболее информативными из них являлись HE4 (AUC = 0,933) и СА-125 (AUC = 0,907), за которыми следовали интерлейкин-2α, α1-анти-трипсин, С-реактивный белок, гликопротеин YKL-40, клеточный фибронектин, СА-72-4 и белок простасин (AUC > 0,800) [53].

К большому сожалению клиницистов, оказалось, что определение опухолевых маркеров не может быть методом скрининга РЯ и не приводит к снижению смертности больных.

В случаях когда указанные выше методы исследования не позволяют установить диагноз, клинично-лабораторные данные недостаточны или противоречивы, прибегают к диагностической лапароскопии. С помощью лапароскопии удастся провести тщательную ревизию органов малого таза и брюшной полости, висцеральной и париетальной брюшины, забрюшинных лимфатических узлов, выполнить биопсию опухоли с последующей морфологической верификацией [54]. Еще в более затруднительных случаях выполняют иммуногистохимические и генетические исследования биоптатов опухоли.

Таким образом, использование стандартных протоколов диагностики, определение иммунных клеток (СА-125, HE4, ROMA), выполнение МРТ и знание факторов риска развития РЯ позволит установить характер новообразования яичника, избежать необоснованных операций, своевременно выявить пациенток с подозрением на неопластический процесс или с признаками РЯ.

Литература

1. Гинекология: руководство для врачей / Под ред. В.Н. Серова, Е.Ф. Кира. — М.: Литтерра, 2008. — 840 с. [Ginekologiya: rukovodstvo dlya vrachey. Ed. by V.N. Serov, E.F. Kira. Moscow: Litterra; 2008. 840 p. (In Russ.)]

2. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Диагностика и лечение доброкачественных новообразований яичников с позиции профилактики рака: клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол лечения). – М., 2018. – 48 с. [Ministerstvo Zdravookhraneniya Rossiyskoy Federatsii. Diagnostika i lechenie dobrokachestvennykh novoobrazovaniy yaichnikov s pozitsii profilaktiki raka: klinicheskie rekomendatsii Ministerstva Zdravookhraneniya Rossiyskoy Federatsii (protokol lecheniya). Moscow; 2018. 48 p. (In Russ.)]
3. Emedicine.medscape.com [Internet] Teng N, Rivlin ME. Adnexal Tumors Treatment & Management. Medscape. [cited 25 Mar 2019]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/258044-treatment>.
4. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2016 году. – М., 2018. – 250 с. [Kaprin AD, Starinskiy VV, Petrova GV. Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2016 godu. Moscow; 2018. 250 p. (In Russ.)]
5. El Din AA, Badawi MA, Aal SE, et al. DNA cytometry and nuclear morphometry in ovarian benign, borderline and malignant tumors. *Open Access Maced J Med Sci*. 2015;3(4):537-544. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2015.104>.
6. Zhu Q, Wu X, Wang X. Differential distribution of tumor-associated macrophages and Treg/Th17 cells in the progression of malignant and benign epithelial ovarian tumors. *Oncol Lett*. 2017;13(1):159-166. <https://doi.org/10.3892/ol.2016.5428>.
7. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries: Global Cancer Statistics 2018. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(suppl 8). <https://doi.org/10.3322/caac.21492>.
8. Seer.cancer.gov [Internet]. Cancer Stat Facts: Ovarian Cancer [cited 25 Mar 2019]. Available from: <http://www.seer.cancer.gov/statfacts/html/ovary.html>.
9. Nccn.org [Internet]. NCCN. Org. Ovarian cancer. Version 2. 2018 [cited 25 Mar 2019]. Available from: <https://www.nccn.org/patients/>.
10. Carroll JC, Cremin C, Allanson J, et al. Hereditary breast and ovarian cancers. *Can Fam Physician*. 2008;54(12):1691-1692.
11. King MC, Marks JH, Mandell JB, New York Breast Cancer Study G. Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in *BRCA1* and *BRCA2*. *Science*. 2003;302(5645):643-646. <https://doi.org/10.1126/science.1088759>.
12. Chen S, Parmigiani G. Meta-analysis of *BRCA1* and *BRCA2* penetrance. *J Clin Oncol*. 2007;25(11):1329-1333. <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.09.1066>.
13. Paluch-Shimon S, Cardoso F, Sessa C, et al. Prevention and screening in *BRCA* mutation carriers and other breast/ovarian hereditary cancer syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for cancer prevention and screening. *Ann Oncol*. 2016;27(suppl 5):v103-v110. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw327>.
14. Prat J, Ribe A, Gallardo A. Hereditary ovarian cancer. *Hum Pathol*. 2005;36(8):861-870. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2005.06.006>.
15. Jazaeri AA. Molecular profiles of hereditary epithelial ovarian cancers and their implications for the biology of this disease. *Mol Oncol*. 2009;3(2):151-156. <https://doi.org/10.1016/j.molonc.2009.01.001>.
16. Hall MJ, Reid JE, Burbidge LA, et al. *BRCA1* and *BRCA2* mutations in women of different ethnicities undergoing testing for hereditary breast-ovarian cancer. *Cancer*. 2009;115(10):2222-2233. <https://doi.org/10.1002/cncr.24200>.
17. Ben David Y, Chetrit A, Hirsh-Yechezkel G, et al. Effect of *BRCA* mutations on the length of survival in epithelial ovarian tumors. *J Clin Oncol*. 2002;20(2):463-466. <https://doi.org/10.1200/JCO.2002.20.2.463>.
18. Ueland FR, Fredericks NI. Ovarian masses: Surgery or surveillance? *OBG Manag*. 2018;30(6):17-26.
19. Кузнецова Е.П., Серебренникова К.Г. Современные методы диагностики опухолевидных образований и доброкачественных опухолей яичника // Фундаментальные исследования. – 2010. – № 11. – С. 78–83. [Kuznetsova EP, Serebrennikova KG. Sovremennyye metody diagnostiki opukholevidnykh obrazovaniy i dobrokachestvennykh opukholey yaichnika. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2010;(11):78-83. (In Russ.)]
20. Glanc P, Benacerraf B, Bourne T, et al. First International Consensus Report on Adnexal Masses: Management Recommendations. *J Ultrasound Med*. 2017;36(5):849-863. <https://doi.org/10.1002/jum.14197>.
21. Levine D, Brown DL, Andreotti RF, et al. Management of asymptomatic ovarian and other adnexal cysts imaged at US: Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference Statement. *Radiology*. 2010;256(3):943-954. <https://doi.org/10.1148/radiol.10100213>.
22. Modesitt S. Risk of malignancy in unilocular ovarian cystic tumors less than 10 centimeters in diameter. *Obstet Gynecol*. 2003;102(3):594-599. [https://doi.org/10.1016/s0029-7844\(03\)00670-7](https://doi.org/10.1016/s0029-7844(03)00670-7).
23. Andreotti RF, Timmerman D, Benacerraf BR, et al. Ovarian-Adnexal Reporting Lexicon for Ultrasound: A White Paper of the ACR Ovarian-Adnexal Reporting and Data System Committee. *J Am Coll Radiol*. 2018;15(10):1415-1429. <https://doi.org/10.1016/j.jacr.2018.07.004>.
24. Pavlik EJ, Ueland FR, Miller RW, et al. Frequency and disposition of ovarian abnormalities followed with serial transvaginal ultrasonography. *Obstet Gynecol*. 2013;122(2 Pt 1):210-217. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e318298def5>.
25. Sharma A, Apostolidou S, Burnell M, et al. Risk of epithelial ovarian cancer in asymptomatic women with ultrasound-detected ovarian masses: a prospective cohort study within the UK collaborative trial of ovarian

- cancer screening (UKCTOCS). *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012;40(3):338-344. <https://doi.org/10.1002/uog.12270>.
26. Saunders BA, Podzielinski I, Ware RA, et al. Risk of malignancy in sonographically confirmed septated cystic ovarian tumors. *Gynecol Oncol.* 2010;118(3):278-282. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2010.05.013>.
 27. Kaijser J, Bourne T, Valentin L, et al. Improving strategies for diagnosing ovarian cancer: a summary of the International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) studies. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;41(1):9-20. <https://doi.org/10.1002/uog.12323>.
 28. Timmerman D, Testa AC, Bourne T, et al. Simple ultrasound-based rules for the diagnosis of ovarian cancer. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;31(6):681-690. <https://doi.org/10.1002/uog.5365>.
 29. Elder JW, Pavlik EJ, Long A, et al. Serial ultrasonographic evaluation of ovarian abnormalities with a morphology index. *Gynecol Oncol.* 2014;135(1):8-12. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2014.07.091>.
 30. Spencer JA, Forstner R, Cunha TM, Kinkel K. ESUR guidelines for MR imaging of the sonographically indeterminate adnexal mass: an algorithmic approach. *Eur Radiol.* 2009;20(1):25-35. <https://doi.org/10.1007/s00330-009-1584-2>.
 31. Bazot M, Darai E, Nassar-Slaba J, et al. Value of magnetic resonance imaging for the diagnosis of ovarian tumors: a review. *J Comput Assist Tomogr.* 2008;32(5):712-723. <https://doi.org/10.1097/RCT.0b013e31815881ef>.
 32. Valentini AL, Gui B, Micco M, et al. benign and suspicious ovarian masses-mr imaging criteria for characterization: pictorial review. *J Oncol.* 2012;2012:481806. <https://doi.org/10.1155/2012/481806>.
 33. Jeong YY, Outwater EK, Kang HK. Imaging evaluation of ovarian masses. *Radiographics.* 2000;20(5):1445-1470. <https://doi.org/10.1148/radiographics.20.5.g00se101445>.
 34. Buamah P. Benign conditions associated with raised serum CA-125 concentration. *J Surg Oncol.* 2000;75(4):264-265. [https://doi.org/10.1002/1096-9098\(200012\)75:4<264::aid-jso7>3.0.co;2-q](https://doi.org/10.1002/1096-9098(200012)75:4<264::aid-jso7>3.0.co;2-q).
 35. Miralles C, Orea M, Espana P, et al. Cancer antigen 125 associated with multiple benign and malignant pathologies. *Ann Surg Oncol.* 2003;10(2):150-154. <https://doi.org/10.1245/aso.2003.05.015>.
 36. Skates SJ, Xu FJ, Yu YH, et al. Toward an optimal algorithm for ovarian cancer screening with longitudinal tumor markers. *Cancer.* 1995;76(10 Suppl):2004-2010. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19951115\)76:10+<2004::aid-cncr2820761317>3.0.co;2-g](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19951115)76:10+<2004::aid-cncr2820761317>3.0.co;2-g).
 37. Skates SJ, Menon U, MacDonald N, et al. Calculation of the risk of ovarian cancer from serial CA-125 values for pre-clinical detection in postmenopausal women. *J Clin Oncol.* 2003;21(10 Suppl):206s-210s. <https://doi.org/10.1200/JCO.2003.02.955>.
 38. Menon U, Skates SJ, Lewis S, et al. Prospective study using the risk of ovarian cancer algorithm to screen for ovarian cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23(31):7919-7926. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.01.6642>.
 39. Hellstrom I, Raycraft J, Hayden-Ledbetter M, et al. The HE4 (WFDC2) protein is a biomarker for ovarian carcinoma. *Cancer Res.* 2003;63(13):3695-3700.
 40. Moore RG, Brown AK, Miller MC, et al. The use of multiple novel tumor biomarkers for the detection of ovarian carcinoma in patients with a pelvic mass. *Gynecol Oncol.* 2008;108(2):402-408. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2007.10.017>.
 41. Lycke M, Kristjansdottir B, Sundfeldt K. A multicenter clinical trial validating the performance of HE4, CA125, risk of ovarian malignancy algorithm and risk of malignancy index. *Gynecol Oncol.* 2018;151(1):159-165. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2018.08.025>.
 42. Teh BH, Yong SL, Sim WW, et al. Evaluation in the predictive value of serum human epididymal protein 4 (HE4), cancer antigen 125 (CA125) and a combination of both in detecting ovarian malignancy. *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2018;35(1). <https://doi.org/10.1515/hmbci-2018-0029>.
 43. Jacobs I, Oram D, Fairbanks J, et al. A risk of malignancy index incorporating CA125, ultrasound and menopausal status for the accurate preoperative diagnosis of ovarian cancer. *BJOG.* 1990;97(10):922-929. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.1990.tb02448.x>.
 44. Moore RG, Jabre-Raughley M, Brown AK, et al. 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. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;203(3):228.e221-226. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2010.03.043>.
 45. Alanbay I, Akturk E, Coksuer H, et al. Comparison of risk of malignancy index (RMI), CA125, CA 19-9, ultrasound score, and menopausal status in borderline ovarian tumor. *Gynecol Endocrinol.* 2012;28(6):478-482. <https://doi.org/10.3109/09513590.2011.633663>.
 46. Karimi-Zarchi M, Mojaver SP, Rouhi M, et al. Diagnostic value of the risk of Malignancy Index (RMI) for detection of pelvic malignancies compared with pathology. *Electron Physician.* 2015;7(7):1505-1510. <https://doi.org/10.19082/1505>.
 47. Ульянова А.В., Пономарёва Ю.Н., Ашрафян Л.А. Совершенствование дифференциально-диагностических методов при новообразованиях яичников // Доктор Ру. – 2018. – № 6. – С. 40–43. [Ulyanova AV, Ponomaryova YN, Ashrafyan LA. Improving differential diagnosis techniques for ovarian neoplasms. *Doktor Ru.* 2018;(6):40-43. (In Russ.)]
 48. Bast RC, Jr, Badgwell D, Lu Z, et al. New tumor markers: CA125 and beyond. *Int J Gynecol Cancer.* 2005;15 Suppl 3:274-281. <https://doi.org/10.1111/j.1525-1438.2005.00441.x>.
 49. Nosov V, Su F, Amneus M, et al. Validation of serum biomarkers for detection of early-stage ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;200(6):639.e631-635. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2008.12.042>.
 50. Cramer DW, Best RC, Clark C, et al. Abstract #LB-96: Phase III validation of ovarian cancer biomarkers in pre-diagnostic

- specimens from the PLCO screening trial. *Proc Am Assoc Cancer Res.* 2009;69(S9).
51. Visintin I, Feng Z, Longton G, et al. Diagnostic markers for early detection of ovarian cancer. *Clin Cancer Res.* 2008;14(4):1065-1072. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-07-1569>.
 52. Edgell T, Martin-Roussety G, Barker G, et al. Phase II biomarker trial of a multimarker diagnostic for ovarian cancer. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2010;136(7):1079-1088. <https://doi.org/10.1007/s00432-009-0755-5>.
 53. Yip P, Chen TH, Seshiaiah P, et al. Comprehensive serum profiling for the discovery of epithelial ovarian cancer biomarkers. *PLoS One.* 2011;6(12):e29533. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0029533>.
 54. Никогосян С.О., Кузнецов В.В. Современная диагностика рака яичников // Российский онкологический журнал. — 2013. — № 5. — С. 52–55. [Nikogosyan SO, Kuznetsov VV. Modern diagnosis of ovarian cancer. *Russian journal of oncology.* 2013;(5):52-55. (In Russ.)]

■ Информация об авторах (Information about the authors)

Анна Эдуардовна Протасова — д-р мед. наук, профессор кафедры онкологии медицинского факультета. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург; профессор кафедры акушерства и гинекологии. ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург; профессор кафедры онкологии. ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург; заведующая отделением онкологии. ООО «АВА-ПЕТЕР», Санкт-Петербург.
E-mail: protasova1966@yandex.ru.

Анна Алексеевна Цыпурдеева — канд. мед наук, доцент кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии медицинского факультета. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург; старший научный сотрудник гинекологического отделения с операционным блоком. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург.
E-mail: tsypurdeevan@mail.ru.

Anna E. Protasova — MD, PhD, DSci (Medicine), Professor. The Department of Oncology, Medical Faculty, Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia; Professor. The Department of Obstetrics and Gynecology, V.A. Almazov NMRC, Saint Petersburg, Russia; Professor. The Department of Oncology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia; the Head of the Department of Oncology. AVA-PETER Ltd., Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** protasova1966@yandex.ru.

Anna A. Tsypurdeyeva — MD, PhD, Associate Professor. The Department of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Sciences, Medical Faculty, Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia; Senior Researcher. The Department of Gynecology with the Operating Unit, The Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** tsypurdeevan@mail.ru.

Наталья Дмитриевна Цыпурдеева — канд. мед. наук, сотрудник научно-консультативного отделения, научный сотрудник отделения вспомогательных репродуктивных технологий. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург. **E-mail:** tsypurdeevan@mail.ru.

Ирина Александровна Солнцева — канд. мед. наук, доцент кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии. ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург; врач ультразвуковой диагностики. ООО «АВА-ПЕТЕР», Санкт-Петербург.

Natalia D. Tsypurdeyeva — MD, PhD, Researcher. The Department of Assisted Reproductive Technologies. The Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** tsypurdeevan@mail.ru.

Irina A. Solntseva — MD, PhD, Associate Professor. The Department of Radiology and Radiotherapy, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia; AVA-PETER Ltd., Saint Petersburg, Russia.