

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ВЫЯВЛЕНИЯ НАЧАЛЬНЫХ ФОРМ РАКА ЯИЧНИКОВ

© А.С. Хаджимба

ГБУЗ «Санкт-Петербургский научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», Санкт-Петербург, Россия

■ В статье проанализированы результаты лапароскопических операций у 349 больных опухолями яичников. До операции наряду со стандартным обследованием выполнялось ультразвуковое исследование органов малого таза и определение маркера СА-125. После сопоставления предоперационного диагноза с результатами гистологического исследования удаленных препаратов установлена низкая чувствительность и специфичность УЗИ и маркера СА-125 в определении степени злокачественности опухолевого процесса (32,35 %, 31,82 % и 72,55 %, 68,36 % соответственно). Сделан вывод о том, что на сегодняшний день единственной возможностью выявления начального рака яичников остается незамедлительное хирургическое лечение больных с опухолями яичников, имеющих ультразвуковые признаки злокачественности и повышенный маркер СА-125.

■ **Ключевые слова:** рак яичников; лапароскопия; чувствительность; специфичность; УЗИ; Са-125.

CURRENT FEASIBILITIES OF EARLY OVARIAN CANCER DETECTION

© A.S. Khadzhimba

Saint Petersburg Research-Practical Center of Specialized Kinds of Medical Care (oncologic), Saint Petersburg, Russia

For citation: Journal of Obstetrics and Women's Diseases, 2016, vol. 65, No. 1, pp. 69-74 Accepted: 27.03.2016

■ We analyzed results of laparoscopic surgical treatment of 349 patients with ovarian tumors. Before surgery besides standard examination ultrasonography of pelvis and Ca-125 estimation was performed. After comparing of preoperative diagnosis with histopathological report was identified low sensitivity and specificity of ultrasonography and Ca-125 for assessment of tumor malignancy potential (32,35 %, 31,82 % and 72,55 %, 68,36 % respectively). It was concluded that nowadays the only method of early ovarian cancer detection is surgical treatment of patients with ovarian tumors, who have ultrasonography malignancy markers and increased Ca-125 level.

■ **Keywords:** ovarian cancer; laparoscopy; ensitivity; ultrasonography; specificity; Ca-125.

Рак яичников (РЯ) является третьей по частоте опухолью органов женской репродуктивной системы. В то же время смертность от этого заболевания превышает смертность от рака шейки матки и эндометрия, вместе взятых. Так, по данным Всемирной организации здравоохранения, в 2013 году в мире зарегистрировано 238719 новых случаев заболевания раком яичников. Больше половины этих больных умерли в течение первого года наблюдения (151905) [1]. Схожая ситуация с заболеваемостью и смертностью от рака яичников наблюдается и в Российской Федерации: 13373 заболевших и 7971 (60%) умерший в 2013 году [2].

Снижение заболеваемости и смертности от рака яичников считается одним из приори-

тетных направлений клинических исследований в онкогинекологии.

В представленной работе мы попытались оценить эффективность рекомендованных в настоящее время методов ранней диагностики рака яичников: ультразвукового исследования органов малого таза и определения опухолевых маркеров СА-125 и НЕ-4, а также возможную роль малоинвазивных хирургических вмешательств в своевременном выявлении и лечении начального рака яичников [3–12].

Сэтой целью были подробно проанализированы результаты обследования и лечения 349 больных, обратившихся в СПбКНПЦСВМП(о) с подозрением на наличие злокачественной опухоли яичников в период с 2013 по 2015 год.

Таблица 1

Сопутствующая экстрагенитальная патология

Сопутствующая экстрагенитальная патология	Абсолютное число больных	Процент
Ишемическая болезнь сердца	75	21,4
Гипертоническая болезнь	54	15,4
Сахарный диабет	8	2,3
Ожирение	67	19,2
Хронические воспалительные заболевания желудочно-кишечного тракта	104	29,8
Доброкачественные заболевания молочных желез	8	2,3
Рак молочной железы	13	3,7
Злокачественные новообразования других органов	6	1,7

Таблица 2

Сопутствующая гинекологическая патология

Сопутствующая гинекологическая патология	Абсолютное число больных	Процент
Бесплодие	27	7,7
Гормонозависимые заболевания (миома матки, эндометриоз, гиперпластические процессы эндометрия)	48	13,8
Воспалительные заболевания гениталий (острый или хронический сальпингоофорит, метроэндометрит)	14	4,0
Заболевания шейки матки (эрозии, дисплазии I–III степеней)	46	13,2
Отсутствие гинекологических заболеваний в анамнезе	74	21,2

Средний возраст пациенток составил 48,7 года. Большая часть больных находилась в репродуктивном возрасте — 67%. В группе больных, находившихся в постменопаузе, концентрировались случаи выраженной сопутствующей патологии. Наиболее часто встречаемой оказались сердечно-сосудистая патология и разнообразные нарушения в энергетическом гомеостате (табл. 1).

В ряде случаев выявленная патология явилась противопоказанием к выполнению обширных хирургических вмешательств.

Обращает на себя внимание высокая частота рака молочной железы в исследуемой группе пациентов, превышающая в 150 (!) раз наблюдаемую заболеваемость в популяции. Это лишнее указание на высокую частоту гормонозависимых полинеоплазий и необходимость тщательного и регулярного обследования женщин в группах риска.

Каких-либо значимых нарушений в репродуктивном гомеостате отмечено не было (табл. 2).

Выявленная частота наиболее распространенных гинекологических заболеваний соот-

ветствовала таковой в популяции и не рассматривалась нами в качестве самостоятельных факторов риска развития новообразований яичников.

Всем больным в исследуемой группе выполнялось ультразвуковое исследование органов малого таза, определение маркера СА-125. У ряда больных проведена МРТ малого таза и определены маркеры HE-4. Все исследования осуществлялись в СПбКНПЦСВМП(о), а также в поликлиниках и лабораториях города.

При ультразвуковом исследовании в анализируемой группе пациенток была выявлена различная патология яичников. К ультразвуковым признакам злокачественности нами были отнесены общепринятые показатели, такие как разрастания на наружной или внутренней поверхности капсулы кисты, усиление кровотока, неоднородное кистозно-солидное строение новообразований.

При трактовке значений опухолевого маркера СА-125 признаком возможной малигнизации считалось его двукратное повышение.

Таблица 3

Результаты УЗИ и определения маркера СА-125 в зависимости от состояния репродуктивной функции

Период жизни (количество)	ЭГ (-) СА-125 (-)	ЭГ (+) СА-125 (-)	ЭГ (-) СА-125 (+)	ЭГ (+) СА-125 (+)
Репродуктивный (n = 234)	83	52	35	64
Пери- и постменопауза (n = 115)	40	26	17	32
Всего (n = 349)	123	78	52	96

Таблица 4

Виды оперативных вмешательств

Операция	Число больных	Процент
Резекция яичника	14	4,0
Аднексэктомия одно/двусторонняя	211	60,5
Органосохраняющая операция	3	0,9
Пангистерэктомия	65	18,6
Пангистерэктомия + оментэктомия	1	0,3
Диагностическая лапароскопия	2	0,6
Конверсионная лапаротомия	53	15,1
Всего	349	100

При этом учитывалось состояние репродуктивной функции и наличие в анамнезе указаний на ранее выполненную гистерэктомию (табл. 3).

124 больным выполнялась МРТ органов малого таза. Диагноз злокачественного новообразования яичников установлен в 76 случаях (61 %). Значения маркера СА-125 оказались повышены у 211 пациенток, причем двукратное его повышение отмечено в 168 случаях (48,1 % от всей группы). У 97 больных также исследовался уровень маркера HE-4 с последующим расчетом индекса ROMA.

При сопоставлении полученных данных высокий риск малигнизации образований яичников установлен у 151 больной в репродуктивном периоде и у 75 больных в постменопаузе. Забегая вперед, необходимо отметить, что повышение маркера СА-125 и ультразвуковые признаки злокачественности чаще коррелировали с выявлением рака яичников у больных, находившихся в постменопаузе, однако это различие оказалось недостоверным.

После обследования все больные по поводу выявленных новообразований яичников были подвергнуты хирургическому лечению. Чаще всего выполнялась лапароскопическая аднексэктомия. После получения результатов сроч-

ного гистологического исследования решался вопрос о показаниях к расширению объема операции (табл. 4).

Выполненные лапароскопические операции характеризовались небольшой продолжительностью, минимальной кровопотерей, отсутствием послеоперационных осложнений, короткими сроками реабилитации больных. Диагноз злокачественного новообразования яичников при гистологическом исследовании удаленного препарата был установлен в 63 случаях, что составило 18,1 %. У 25 больных установлен пограничный характер опухоли, у 31 диагностирована I стадия заболевания, III стадия — всего у одной больной. В 6 наблюдениях опухоли яичников оказались метастазами рака молочной железы. Неэпителиальные опухоли обнаружены не были. В подобном исследовании А.А. Ципурдеевой, выполненном 15 лет назад, частота выявления злокачественных опухолей яичников оказалась втрое ниже (5,8 %) [13]. Полученные результаты могут свидетельствовать о достоверном улучшении качества диагностики злокачественных новообразований яичников, произошедшем за последние годы, хотя нельзя забывать и о различной специализации стационаров, в которых выполнялись эти исследования. У больных, вошедших в исследование в онкологическом центре, достовер-

Таблица 5

Сопоставление до- и послеоперационного диагнозов

Диагноз	После обследования <i>n</i> (%)	Заключительный <i>n</i>	<i>p</i>
Доброкачественная опухоль (ЭГ (-), СА-125 (-))	123 (35,2)	116 — добр. опухоли (8 — злок. опухоли)	> 0,05
Подозрение на рак (ЭГ (+), СА-125 (-); ЭГ (-), СА-125 (+))	130 (37,3)	107 — добр. опухоли 23 — злок. опухоли	
Злокачественная опухоль яичников (ЭГ (+), СА-125 (+))	96 (27,5)	32 (64 — добр. опухоли)	< 0,05
Всего	349	349	

но чаще отмечено повышение маркера СА-125 (42,4 против 14%), ультразвуковые признаки злокачественности встречались примерно с одинаковой частотой.

У четырех больных раком яичников операция была продолжена лапароскопическим доступом. Несмотря на I стадию заболевания и соблюдение всех правил абластики, у одной из них через 6 месяцев развился метастаз опухоли в зоне установленного троакара в правой подвздошной области, а при повторной операции выявлен канцероматоз брюшины. Этот случай продолжает ряд описаний подобных наблюдений развития port-site-метастазов в отечественной и зарубежной литературе и заставляет крайне осторожно относиться к лапароскопическому доступу при хирургическом лечении такой крайне агрессивной опухоли, как рак яичников. Следует сказать, что в Германии лапароскопия даже при I стадии РЯ не рекомендована к применению до получения результатов рандомизированных исследований [7, 14–20]. В остальных 53 наблюдениях РЯ при получении морфологической верификации злокачественного процесса выполнена конверсионная лапаротомия.

Несомненный интерес представляет анализ совпадений предоперационного диагноза, сформулированного на основании данных ультразвукового исследования и анализа уровня опухолевых маркеров с диагнозом, установленным на основании лапароскопической ревизии и морфологического исследования удаленного препарата (табл. 5).

Прежде всего обращают на себя внимание 123 больные, которым на основании проведенного обследования был установлен диагноз доброкачественных новообразований яичников. У 8 из них при гистологическом исследовании удаленного препарата был установ-

лен диагноз злокачественной опухоли (6,5%). В одном наблюдении это оказались метастазы рака молочной железы, в 5 — пограничные опухоли и в 2 — рак яичников Ia стадии. Иными словами, отсутствие при предоперационном обследовании данных за малигнизацию опухоли яичника далеко не всегда гарантирует отсутствие их при гистологическом исследовании препарата. Этот факт подтверждает необходимость выполнения срочного гистологического исследования при хирургическом лечении кист яичников. Клинически установленный диагноз рака яичников из 96 больных подтвердился у 32, т. е. в каждом третьем наблюдении. У оставшихся 64 пациенток чаще всего были выявлены эндометриоидные кисты яичников.

Отдельно следует рассмотреть наиболее многочисленную группу пациенток, подвергшихся хирургическому вмешательству по поводу кист яичников, подозрительных на малигнизацию. У 52 из них было отмечено двукратное и более повышение маркера СА-125, а у 78 имелись ультразвуковые признаки злокачественности. Диагноз злокачественной опухоли подтвержден у 23 больных (17,7%).

Полученные в настоящем исследовании результаты позволили определить чувствительность и специфичность рекомендуемых для ранней диагностики рака яичников методов исследования: ультразвуковой диагностики и определения опухолевого маркера СА-125. Чувствительность и специфичность рассчитывались по стандартным методикам, основанным на анализе частоты ложноположительных и ложноотрицательных результатов.

Специфичность (Sp) = количество истинно отрицательных результатов / (количество истинно отрицательных результатов + количество ложноположительных результатов).

Таблица 6

Сопоставление данных УЗИ, СА-125 и результатов морфологического исследования у пациенток с новообразованиями яичников

Оцениваемые параметры	Методы диагностики			
	УЗИ		СА-125	
	процент	(95 %CI)	процент	(95 %CI)
Чувствительность	32,35	21,94–51,37	31,82	19,09–46,40
Специфичность	72,55	20,04–98,68	68,36	51,37–94,68

Чувствительность (Se) = количество истинно положительных результатов / (количество истинно положительных результатов + количество ложноотрицательных результатов).

В результате мы получили следующие показатели эффективности методов диагностики начального РЯ (табл. 6).

Невысокие показатели чувствительности и специфичности ультразвукового исследования и определения маркера СА-125 говорят о том, что на сегодняшний день клиницисты не имеют надежного и доступного диагностического теста для уточнения степени злокачественности опухолевого процесса в яичниках на этапах предоперационного обследования. Даже нормальные значения маркера СА-125 и ультразвуковая картина небольшой гладкостенной кисты не позволяют с уверенностью говорить о наличии доброкачественного новообразования яичников.

Таким образом, на сегодняшний день выявление первой стадии рака яичников является скорее исключением, чем правилом. По-прежнему чаще всего злокачественные опухоли яичников оказываются случайной находкой при выполнении гинекологических операций. Зачастую это приводит к задержке с началом специального лечения, необходимости выполнения повторных операций и, как следствие, к ухудшению и без того сомнительного при РЯ прогноза. Являющиеся в настоящее время обязательными перед гинекологической операцией определение уровня маркера СА-125 и ультразвукового исследования позволяют лишь заподозрить возможность злокачественного процесса. Определенные надежды связываются с исследованием уровня маркера HE-4 и расчетом индекса ROMA. Выполнение МРТ органов малого таза также позволяет несколько повысить точность предоперационной диагностики.

Можно заключить, что пока единственной возможностью диагностировать начальный рак яичников является хирургическое лечение кист с повышенными значениями маркера СА-125

и/или ультразвуковыми признаками малигнизации. Указанные операции целесообразно выполнять в стационарах, имеющих возможность проведения срочного гистологического исследования и с участием хирургов, прошедших специализацию по онкологии. Подобный подход позволит избежать тактических ошибок, ценой которых может оказаться жизнь больных, а в некоторых случаях прибегнуть к органосохраняющему лечению, позволяющему сохранить фертильность у пациенток молодого возраста.

Литература

- Bernard W, Stewart CP, ed. World Cancer Report. N.Y.; 2014.
- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2013 году (заболеваемость и смертность). – М., 2015 [Kaprin AD, Starinskij VV, Petrova GV. Malignant neoplasm in Russia in 2013 (morbidity and mortality). Moscow; 2015.]
- Бреусенко В.Г., Соломатина А.А., Краснова И.А., Крюченкова М.Е. Ультразвуковое исследование как скрининг-метод диагностики патологии яичников у женщин периода постменопаузы // Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов. – 1996. – № 1. – С. 81–83. [Breusenko VG, Solomatina AA, Krasnova IA, Krjuchenkova ME. Ultrasound examination as a screening method for the diagnosis of ovarian pathology in women postmenopausal. *Vestnik Rossijskoj associacii akusherov-ginekologov*. 1996;1:81-83.]
- Кузнецова Е.П., Серебренникова К.Г. Современные методы диагностики опухолевидных образований и доброкачественных опухолей яичников. *Med Sci Fundament Res*. – 2010. – № 11. – С. 78. [Kuznecova EP, Serebrennikova KG. Modern methods of diagnosis and tumor-like formations of benign ovarian tumors. *Med Sci Fundament Res*. 2010;11:78.]
- Кулаков В.И., Демидов В.Н., Гатауллина Р.Г., и др. Значение применения эхографии перед проведением лапароскопии // Акушерство и гинекология. – 1996. – № 5. – С. 15–19. [Kulakov VI, Demidov VN,

- Gataullina RG, et al. The value of the application of ultrasound prior to laparoscopy. *Akusherstvo i ginekologija*. 1996;5:15-19.]
6. Никогосян С.О., Кузнецов В.В. Современная диагностика рака яичников // Российский онкологический журнал. – 2013. – № 5. – С. 52–56. [Nikogosjan CO, Kuznecov VV. Current diagnosis of ovarian cancer. *Rossijskij onkologicheskij zhurnal*. 2013;5:52-56.]
 7. Ghezzi F, et al. Laparoscopy staging of early ovarian cancer: our experience and review of the literature. *Int J Gynecol Cancer*. 2009;19(Suppl. 2):S7-S13. doi: 10.1111/IGC.0b013e3181bf82f3.
 8. Jacobs I, Davies AP, Bridges J, et al. Prevalence screening for ovarian cancer in postmenopausal women by CA 125 measurement and ultrasonography. *Br Med J*. 1993;306:1030. doi: 10.1136/bmj.306.6884.1030.
 9. Park JY, et al. Laparoscopic and laparotomic staging in stage I epithelial ovarian cancer: a comparison of feasibility and safety. *Int J Gynecol Cancer*. 2008;18(6):1202-9. doi: 10.1111/j.1525-1438.2008.01190.x.
 10. Rosen DG, Wang L, Atkinson JN, et al. Potential markers that complement expression of CA-125 in epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2005;99:267-77. doi: 10.1016/j.ygyno.2005.06.040.
 11. Rustin GJS, Nelstrop AE, Bentzen SM, et al. Use of tumor markers in monitoring the course of ovarian cancer. *Ann Oncol*. 1999;10(suppl.1):21-27. doi: 10.1023/A:1008351216605.
 12. Sturgeon CM, Duffy MJ, Stenman UH, et al. National Academy of Clinical Biochemistry laboratory medicine practice guidelines for use of tumor markers in testicular, prostate, colorectal, breast, and ovarian cancers. *Clin Chem*. 2008;54: e11-79. doi: 10.1373/clinchem.2008.105601.
 13. Цыпурдеева А.А., Урманчиева А.Ф., Зельдович Д.Р. Роль лапароскопии в диагностике и лечении злокачественных опухолей яичников // Вопросы онкологии. – 2000. – № 1. – С. 76–79. [Cypurdeeva AA, Urmancheeva AF, Zel'dovich DR. Role of laparoscopy in the diagnosis and treatment of malignant ovarian tumors. *Voprosy onkologii*. 2000;1:76-79.]
 14. Gleeson NC, Nicosia SV, Mark JE, et al. Abdominal wall metastases from ovarian cancer after laparoscopy. *Amer J Obst Gynecol*. 1993;169(3):522-3. doi: 10.1016/0002-9378(93)90611-L.
 15. Hubens G, Pauwels M, Hubens A, et al. The influence of a pneumoperitoneum on peritoneal implantation of free intraperitoneal cancer cells. *Surg Endosc*. 1996;10:809-812. doi: 10.1007/BF00189539.
 16. Iwanaka T, Arya G, Ziegler MM. Mechanism and prevention of port-site tumour recurrence after laparoscopy in a murine model. *J Pediatric Surg*. 1998;33:457-61. doi: 10.1016/S0022-3468(98)90088-4.
 17. Lee M, et al. Comparisons of surgical outcomes, complications, and costs between laparotomy and laparoscopy in early-stage ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2011; 21(2):251-6. doi: 10.1097/IGC.0b013e318208c71c.
 18. Liu CS, Nagarsheth NP, Nezhat FR. Laparoscopy and ovarian cancer: a paradigm change in the management of ovarian cancer? *J Minim Invasive Gynecol*. 2009;16(3):250-62. doi: 10.1016/j.jmig.2009.01.007. Epub 2009 Mar 24. doi: 10.1016/j.jmig.2009.01.007.
 19. Spinelli P, Pilotti S, Luini A, et al. Laparoscopy combined with peritoneal cytology in staging and restaging ovarian carcinoma. *Tumori*. 1979;65(5):601-10.
 20. Tseng LNL, Berends FJ, Wittich P, et al. Port site metastases. Impact of local tissue trauma and gas leakage. *Surg Endosc*. 1998;12:1377-80. doi: 10.1007/s004649900862.

■ Адреса автора для переписки

Анжелла Славиковна Хаджимба — врач-онколог гинекологического онкологического отделения. ГБУЗ «Санкт-Петербургский научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)». E-mail: Khadzhimba@gmail.com.

Anzhella S. Khadzhimba — physician oncologist of gynecologic oncologic department. Research-Practical Center of Specialized Kinds of Medical Care (oncologic). E-mail: Khadzhimba@gmail.com.