Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
дополнительного профессионального образования
«Российская медицинская академия
непрерывного профессионального образования»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Сафонова Наталья Евгеньевна

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ КОМПЛЕКСНОЙ НЕИНВАЗИВНОЙ ДИАГНОСТИКИ ОПУХОЛЕЙ ЯИЧНИКОВ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

3.1.4. Акушерство и гинекология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор Н.М. Подзолкова

Москва - 2024г.

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ 3

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛАБОРАТОРНОЙ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ НОВООБРАЗОВАНИЙ ЯИЧНИКОВ (обзор литературы). 13

1.1 Место опухолевых маркеров в современной диагностике опухолей яичников. 17

1.2 Место ультразвуковой диагностики в дифференциальной диагностике новообразований яичников. 23

1.3 Лучевые методы исследования опухолей яичников – компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ). 30

1.4 Позитронно-эмиссионная томография: ПЭТ/КТ и ПЭТ/МРТ. 33

ГЛАВА 2. МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ. 35

2.1 Общая характеристика пациентов, включенных в исследование 35

2.2. Статистическая обработка данных. 41

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ. 43

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ. 78

ВЫВОДЫ 89

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ 91

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ 92

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ 93

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ 95

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Несмотря на длительную историю, проблема ранней диагностики опухолей яичников в практической гинекологии продолжает оставаться нерешенной [25, 34, 70]. В России централизованный учет ведется только в отношении злокачественных новообразований яичников (ЗНО), между тем на долю доброкачественных опухолей приходится примерно 75–80% всех выявленных новообразований придатков [23]. К сожалению, об эффективных методах раннего обнаружения новообразований яичников говорить сложно, поскольку созданные к настоящему времени скрининговые программы в отношение рака органов репродуктивной системы женщины неприемлемы к раку яичников [111].

Скрининговое ультразвуковое исследование (УЗИ) и определение уровня опухолевых маркеров крови, специфичных для новообразований яичников, не входят в обязательную программу диагностики и, несмотря на большую доказательную базу, носят преимущественно рекомендательный характер [24, 36, 49]. Отсутствие патогномоничных или высокоспецифичных клинических симптомов опухолей яичников затрудняет своевременную диагностику новообразований, увеличивает частоту значительных по объему ургентных хирургических вмешательств, в т.ч. в непрофильных отделениях [10]. В исследовании B. Goff показано, что более 75% оперативных вмешательств при новообразованиях придатков проводятся без участия онкологов-гинекологов, хотя именно они в 2 раза чаще выполняют оптимальный объем хирургического пособия, нежели гинекологи и общие хирурги [76]. Неадекватный объем операции, выполненный в гинекологическом или хирургическом стационаре, затрудняет стадирование, негативно сказывается на отдаленных результатах лечения, поскольку известно, что рак яичников характеризуется самым неблагоприятным течением среди всех новообразований женских половых органов, а пятилетняя выживаемость не превышает 30% даже при выполнении адекватного оперативного лечения и

последующей химиотерапии [21, 136]. В то же время, излишний радикализм и необоснованный объем оперативных вмешательств у пациенток репродуктивного возраста с доброкачественными опухолями яичников неблагоприятно влияет на овариальный резерв и существенно увеличивает число женщин с преждевременной недостаточностью яичников [18, 47, 52].

Другой нерешенной проблемой остается регламентированное клиническими протоколами относительно длительное (от 3 до 12 месяцев) наблюдение за больными с образованиями яичников без уточненного морфологического диагноза, а также недостаточное использование в реальной клинической практике всех современных диагностических методов, имеющих в настоящее время солидную доказательную базу [1, 146].

Вместе с тем, определение точной характеристики новообразований яичников имеет принципиальное значение для маршрутизации больных и создания оптимального алгоритма их ведения [28, 37, 121].

Подводя итоги вышесказанного, необходимо отметить, что проблема изучения подходов к диагностике актуальна, так как имеющиеся методы не могут удовлетворить потребности современного здравоохранения, а именно обеспечить своевременность постановки диагноза и проведение хирургического лечения с сохранением репродуктивного потенциала нации.

Степень разработанности темы исследования

Учитывая отсутствие единого мнения о целесообразности проведения предоперационной биопсии новообразования яичника с целью гистологической верификации опухоли, современные исследования направлены на улучшение неинвазивной предоперационной диагностики опухолей яичников и определение правильной хирургической тактики у данных пациенток.

Наиболее изученными неинвазивными методами диагностики являются определение опухолевых маркеров и расчет диагностических индексов, таких как CA 125, HE4, РЭА, CA 19-9, ROMA, RMI и других. В литературе имеются

противоречивые данные об эффективности опухолевых маркеров, в частности, отсутствуют рекомендации о необходимом наборе онкомаркеров и характере новообразований, при котором последние необходимо исследовать.

Наиболее изученным обязательным методом неинвазивной диагностики новообразований яичников является трансвагинальное ультразвуковое исследование (ТВУЗИ). Данный метод, обладающий высокой информативностью, к сожалению, не лишен недостатков, главным из которых является субъективность интерпретации полученного изображения в зависимости от квалификации специалиста.

По данным некоторых исследователей, УЗИ в режиме серой шкалы и в режиме цветового допплеровского картирования (ЦДК), в том числе с применением математических моделей риска, не могут точно определить топическое расположение и структуру опухоли на предоперационном этапе [146].

В настоящее время внимание исследователей привлекает УЗИ с контрастным усилением. В первую очередь оно предназначено для оценки степени и характера кровотока [134]. По данным исследователей, данный метод не уступает таким методам исследования, как МРТ и КТ [2, 46, 97]. Однако роль ультразвукового метода с контрастным усилением в гинекологии остается неопределенной. В 2017 году P. Sidhu и соавторы, проводя дифференциальную диагностику между доброкачественными и злокачественными опухолями яичников методом контраст-усиленного УЗИ, несмотря на некоторую разницу в средних значениях параметров, не получили ни одного клинически значимого показателя, демонстрирующего преимущества данного метода в определении злокачественного характера опухоли [125].

Несмотря на наличие в Российской Федерации клинических рекомендаций по маршрутизации пациенток при подозрении на ЗНО яичника к онкологу, первостепенная задача по выявлению онкологического заболевания возложена на врача первичного звена. В рутинной клинической практике,

когда диагноз «не ясен», или в заключении онколога говорится об отсутствии данных за наличие ЗНО, пациентка, в соответствии с действующим стандартом оказания медицинской помощи, направляется на лечение в стационар общего профиля. В том случае, когда ввиду трудностей в верификации диагноза тактика ведения пациентки была выбрана неверно, при проведении дальнейших лечебно-диагностических мероприятий возникают значительные трудности как с правильным определением стадийности процесса, так и с возможностью использования всего арсенала современных противоопухолевых лечебных мероприятий [121].

Учитывая наличие разногласий по приведенным вопросам, недостаточную распространенность УЗИ с контрастированием на территории Российской Федерации, необходимо продолжить исследования в области ранней диагностики опухолей яичников.

Цель исследования

Усовершенствование системы обследования пациенток репродуктивного возраста с опухолями яичников.

Задачи исследования

1. Изучить особенности анамнеза, клинической картины и морфологической структуры опухолей яичников у пациенток репродуктивного возраста.

2. Провести сравнительный анализ диагностической эффективности исследования опухолевых маркеров (CA 125, HE4), диагностических индексов (RMI, ROMA), данных ультразвукового исследования в качестве предоперационной диагностики опухолей яичников у пациенток репродуктивного возраста.

3. Оценить и сравнить диагностическую эффективность ультразвукового исследования в В-режиме с применением стратификационной системы O-RADS и ультразвукового исследования с внутривенным контрастным усилением в дифференциальной диагностике опухолей яичника.

4. Оценить влияние органосохраняющего лечения опухолей яичников на репродуктивную функцию пациенток в возрасте от 18 до 40 лет**.**

5. Разработать алгоритм диагностики и тактики ведения женщин с опухолями яичников в репродуктивном возрасте.

Научная новизна

В данном исследовании была оценена эффективность комплексной неинвазивной диагностики опухолей яичников у женщин репродуктивного возраста. Было изучено применение стратификационной системы O-RADS при оценке данных ультразвукового изображения в условиях реальной клинической практики. В рамках данного исследования оценивалась эффективность УЗИ с контрастным усилением в дифференциальной диагностике новообразований яичников и возможность интегрирования данного метода в алгоритм диагностики и маршрутизации пациенток с опухолями яичников. Проведен анализ ультразвуковых характеристик новообразований яичников, характерных для доброкачественных и злокачественных процессов. Оценена диагностическая эффективность опухолевых маркеров (CA 125, HE4) и диагностических индексов (ROMA, RMI) и возможность их комбинированного применения при диагностике опухолей яичников. Впервые были изучены отдаленные результаты органосохраняющего лечения опухолей яичников у женщин репродуктивного возраста через 3-5 лет после вмешательства (влияние на менструальную, репродуктивную функцию, количество рецидивов заболевания, количество повторных операций). На основании полученных данных был уточнен алгоритм тактики ведения и маршрутизации пациенток репродуктивного периода с опухолями яичников.

Теоретическая и практическая значимость работы

Результаты работы позволили систематизировать и дополнить принципы дифференциальной диагностики опухолей яичников, определить роль и место ТВУЗИ с контрастированием у больных с объемными образованиями

яичников, проследить отдаленные результаты хирургического лечения пациенток с нереализованной репродуктивной функцией. На основании применения современных методов математического анализа доказана невысокая информативность определения онкомаркеров в дифференциальной диагностике доброкачественных новообразований яичников. Онкомаркеры позволяют лишь заподозрить злокачественный характер опухоли, выявленной по данным инструментального исследования, но не могут являться весомым аргументом в определении характера опухолевидного процесса. Применение в нашей работе стратификационной системы O-RADS показало высокую эффективность в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных новообразований яичника с достижением высоких показателей специфичности при сохранении показателей чувствительности. Контраст-усиленное УЗИ обеспечило дополнительную визуализацию строения опухоли яичника (наличия перегородок в опухоли, солидного компонента, неоднородного содержимого и кровотока в опухоли) по сравнению с данными, полученными при ультрасонографии в режиме серой шкалы у 88% пациенток, что подтверждает перспективность дальнейшего изучения этого метода в диагностике гинекологической патологии.

Методология и методы исследования

В диссертационной работе представлены результаты ретроспективно-проспективного исследования, выполненного на базе гинекологического и онкогинекологического отделений ГБУЗ «ГКБ им. Д.Д. Плетнева» ДЗМ в период с 2016 года по 2020 гг. В проспективную группу было включено 100 пациенток (n=100), прооперированных в ГБУЗ «ГКБ им. Д.Д. Плетнева» ДЗМ в период с 09.2019 года по 12.2020 год по поводу новообразований яичников. В ретроспективную группу включено 1195 пациенток, прооперированных в ГБУЗ «ГКБ им. Д.Д. Плетнева» ДЗМ в период с 2016 года по 2019 год по поводу доброкачественных опухолей яичников.

Исследование посвящено изучению методов неинвазивной диагностики новообразований яичников, оценке эффективности данных методов в определении признаков злокачественности опухоли, выбору оптимальной тактики ведения пациенток с опухолями яичников в репродуктивном периоде.

Для решения поставленных цели и задач применялись клинические, лабораторные, инструментальные и статистические методы исследования. Ретроспективно показатели изучались на основании данных медицинских карт, архивных документов, вопросников, анкет.

Проведение настоящего исследования одобрено локальным Комитетом по этике научных исследований ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России до его начала (протокол №12 от 11.12.2018г.). Все испытуемые перед включением в исследование подписали информированное добровольное согласие на обработку их персональных данных в научных целях. Тема исследования утверждена на заседании Ученого Совета педиатрического факультета ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России от 23 января 2019 г. (протокол №1).

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

1. Наиболее информативными опухолевыми маркерами и диагностическими индексами в дифференциальной диагностике новообразований яичников являются CA 125, HE4, ROMA, RMI. Данные маркеры имеют вспомогательное значение и должны применяться при получении ультразвукового изображения по системе O-RADS 3 и более.

2. Оценка УЗ-изображения по системе O-RADS позволяет стандартизировать заключение врача, повышает объективность проводимого УЗИ. УЗИ с контрастным усилением позволяет повысить информативность данного метода при трудных клинических случаях и может применяться при исследовании УЗ-изображений O-RADS 3 и более.

3. После органосохраняющего лечения новообразований яичников, вне зависимости от гистологического типа опухоли, повышаются показатели

беременности с абортивным исходом, увеличиваются показатели беременности, наступившей в результате вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Наиболее значимыми предикторами снижения овариального резерва служили наличие эндометриоидных кист, а также размер образования, превышающий в диаметре 5 см.

Степень достоверности результатов исследования

Степень достоверности результатов исследования обеспечивается научной постановкой цели и задач исследования, подтверждается достаточным числом наблюдений. Достоверность результатов обоснована выбором точных инструментальных методов исследования.

Для обеспечения доказательности полученных результатов применены современные, высокоинформативные инструменты статистического анализа, зарекомендовавшие себя, как надежный инструмент математической обработки результатов. Статистическая обработка данных выполнена с использованием пакетов прикладных программ Statistica 10 и Microsoft Exel 2010.

Апробация результатов исследования

Материалы и результаты исследований представлены и доложены на XI Конференции молодых ученых с международным участием «Трансляционная медицина: возможное и реальное» (Москва, 2020), XXI Всероссийском научно-образовательном форуме «Мать и дитя» (Москва, 2020), IV Всероссийской конференции молодых ученых с международным участием «Здоровье женщины в XXI веке» (Москва, 2020), XII Конференции молодых ученых с международным участием «Трансляционная медицина: возможное и реальное» (Москва, 2021), XXIII Всероссийском научно-образовательном форуме «Мать и дитя» (Москва, 2022), VII Национальном научно-образовательном конгрессе с международным участием «Онкологические проблемы от менархе до постменопаузы» (Москва, 2023).

Апробация диссертации состоялась на научной конференции сотрудников кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (09.06.2023г.).

Внедрение в практику результатов исследования

Результаты диссертационного исследования внедрены в клиническую практику гинекологического отделения ГБУЗ «ГКБ им. Д.Д. Плетнёва ДЗМ».

Кроме того, результаты проведенного исследования включены в учебные планы программ подготовки ординаторов, циклов профессиональной переподготовки и повышения квалификации врачей по направлению «Акушерство и гинекология» на кафедре акушерства и гинекологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. Основные результаты, положения и выводы диссертации включены в раздел основной образовательной программы по специальности «Акушерство и гинекология», и используются в лекционном курсе программы повышения квалификации врачей по специальности «Акушерство и гинекология», в дополнительных профессиональных программах повышения квалификации врачей по темам «Актуальные вопросы онкогинекологии в практике врача акушера-гинеколога» и «Малоинвазивная хирургия в гинекологии. Также новые научные данные, касающиеся оптимизированного алгоритма комплексной неинвазивной диагностики опухолей яичников, включены в учебные планы циклов для подготовки кадров высшей квалификации в ординатуре по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

Личный вклад автора в проведенное исследование

Автором самостоятельно разработаны дизайн и программа исследования, выполнено более 70% диагностических манипуляций, включая ультразвуковые методы. Автором обоснована система комплексной дифференциальной диагностики и тактики ведения больных с опухолями яичников репродуктивного возраста. Автор выполнил статистический анализ

работы, описал полученные результаты, сформулировал выводы, практические рекомендации и основные положения, выносимые на защиту.

Публикация материалов исследования

По теме диссертации опубликовано 9 работ, из них 5 – в журналах, включенных в перечень ведущих периодических изданий ВАК и международную базу данных Scopus (Q3), 4 – в виде тезисов докладов на международных конгрессах.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Область диссертационного исследования Сафоновой Н.Е. включает исследование различных методов дифференциальной диагностики опухолей яичников, изучение отдаленных исходов органосохраняющего лечения опухолей яичников с целью выработки оптимальной тактики ведения пациенток репродуктивного возраста с новообразованиями яичников и соответствует формуле специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология (медицинские науки), охватывающей проблемы медицинской помощи при заболеваниях органов репродукции, ранней диагностики и своевременной терапии гинекологических заболеваний, снижения числа гинекологических заболеваний, улучшения качества жизни женщины и повышения ее работоспособности.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 113 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, клинической характеристики обследованных пациенток и методов исследования, результатов собственных исследований и их обсуждения. Работа иллюстрирована 14 таблицами и 21 рисунком.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛАБОРАТОРНОЙ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ НОВООБРАЗОВАНИЙ ЯИЧНИКОВ (обзор литературы)

Проблема дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных новообразований на ранних стадиях продолжает оставаться одной из актуальных тем в практической гинекологии [25, 34].

Данные по заболеваемости доброкачественными опухолями яичников не известны, так как централизованный учет ведется только в отношении злокачественных опухолей яичников. На долю доброкачественных опухолей яичников приходится 75-87%, из них - 34% приходится на опухолевидные образования [5, 23, 39].

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 обладает теми или иными характеристиками злокачественности [37, 38].

Также нерешенными остаются такие вопросы, как адекватность и полнота лечения опухолей яичников, не направление к врачу онкологу-гинекологу, «чрезмерная активность» врачей в гинекологических стационарах, длительное наблюдение больных с выявленными опухолями придатков, неадекватное применение или неиспользование дополнительных методов исследования, уточняющих диагноз [66, 146].

Несмотря на наличие различных эффективных лабораторно-инструментальных методов диагностики, до настоящего времени общепризнанный скрининг рака яичников не разработан [15, 33, 66, 80]. Отмечено, что регулярный гинекологический осмотр достоверно не увеличивает выявление опухолей яичников [111]. Трудности диагностики опухолей яичников связаны с отсутствием патогномоничных признаков заболевания, скудной клинической симптоматикой [24]. Ранние стадии

заболевания протекают бессимптомно, и даже при появлении первых симптомов больные часто не обращаются к врачу, либо врач не рекомендует оперативное лечение, предпочитая динамическое наблюдение [19].

Другой нерешенной проблемой остается регламентированное клиническими протоколами относительно длительное (от 3-12 месяцев) наблюдение за больными с образованиями яичников без уточненного морфологического диагноза, а также недостаточное использование всех современных диагностических методов, имеющих солидную доказательную базу [1, 146].

В отличие от опухолей других локализаций, при наличии новообразования яичника нецелесообразно выполнять предоперационную биопсию с целью определения оптимального объема оперативного вмешательства. Широко используемая в практической медицине лапароскопия нередко преследует сугубо диагностические цели: определение топики образования, распространенности патологического процесса и получение гистологического материала, так как именно морфологическое исследование является основополагающим в постановке диагноза [9]. Применение срочного интраоперационного морфологического исследования проводится далеко не всегда, несмотря на его высокую информативность (чувствительность - 98,7%, специфичность — 99%) [19].

В связи с этим, современная стратегия ведения пациенток с объемными новообразованиями придатков матки, в первую очередь, направлена на активное выявление групп риска возникновения злокачественных опухолей яичников [1, 146], что позволяет не только улучшить дооперационное обследование, но и оптимизировать тактику ведения больных [19].

Согласно современным рекомендациям, группа высокого риска предполагает установленное носительство мутаций, предрасполагающих к наследственному раку яичников: мутаций генов BRCA1, BRCA2, P53, STK11 (синдром Пейтса–Егерса), генов репарации ДНК (MLH1, PMS2, MSH2, MSH6, EPCAM - синдром Линча), гена RAD51C (анемия Фанкони) [10, 11]. Кроме

того, сюда относят отягощенный семейный анамнез по раку яичников, эндометрия, толстой кишки и молочных желез и выявление УЗ-признаков злокачественности в соответствии с рекомендациями IOTA (The International Ovarian Tumor Analysis): значение индекса малигнизации RMI ≥ 250; значение индекса ROMA ≥ 7,39% в пременопаузе и ≥ 25,29% в постменопаузе [10, 11, 24, 146].

Для группы умеренного риска характерно наличие в анамнезе злокачественного новообразования экстраовариальной локализации; выявление объемного образования яичников кистозного строения в постменопаузе; сочетание двух и более факторов риска.

Группа низкого риска включает общую популяцию, а также женщин без основных и дополнительных факторов риска.

Следует учитывать и дополнительные анамнестические факторы, в частности, указание на бесплодие, стимуляцию овуляции в программах экстракорпорального оплодотворения, эндометриоидное поражение яичников, одностороннюю овариоэктомию, верифицированные воспалительные заболевания органов малого таза (для серозных опухолей), раннее менархе и позднюю менопаузу (для опухолей 1-го типа по R.J. Kurman) или позднее менархе и раннюю менопаузу (для опухолей 2-го типа по R.J. Kurman), а также наличие у больной ожирения, сахарного диабета 2-го типа, некоторых профессиональных вредностей [91, 146].

Современная диагностика опухолей яичников не может основываться на одном методе исследования и требует целого комплекса диагностических мероприятий, определяющих тактику введения пациенток в каждом конкретном случае [86]. Это наиболее актуально для женщин репродуктивного возраста, так как лечение заболевания может в значительной степени повлиять на возможность реализации репродуктивной функции. Многочисленными авторами показано, что органосохраняющие операции снижают овариальный резерв, а при излишней радикальности могут приводить к развитию синдрома преждевременной недостаточности функции

яичников [18, 47, 52, 109]. У большинства женщин восстановление структуры и функции яичника и, как следствие, репродуктивной функции происходит не ранее чем через 6-12 месяцев после оперативного вмешательства. По данным других авторов, через 12 месяцев после операции наблюдается прогрессивное ухудшение функции яичников, подтверждением которого в большинстве случаев является лишь обнаружение при УЗИ уменьшения объёма яичника, снижения числа антральных фолликулов и ухудшения кровоснабжения по данным допплерометрии [29, 40, 91, 108]. Изучение репродуктивной функции после перенесенного оперативного лечения позволит выявить факторы риска снижения овариального резерва у женщин репродуктивного возраста [8, 16, 41]. Для повышения адекватности объема планируемого оперативного вмешательства в настоящее время разработано несколько подходов к дифференциальной диагностике опухолей яичников, основанных на применении совокупности диагностических критериев [137].

По данным Европейского общества гинекологов-онкологов (European Society of Gynecological Oncology, ESGO) рекомендован следующий алгоритм диагностики при подозрении на злокачественный процесс. Необходимо провести клиническое обследование, включая абдоминальное, вагинальное и ректальное исследования, оценить состояние молочных желез, паховой области, подмышечной и надключичной областей, провести аускультацию легких. УЗИ малого таза (трансвагинальное и трансабдоминальное) должно быть выполнено при любом новообразовании в проекции придатков. При подозрении на рак яичника, а также при наличии неопределенных или подозрительных образований по данным рутинного УЗИ следует проводить комплексную лучевую диагностику органов малого таза, брюшной полости и грудной клетки, обследование органов желудочно-кишечного тракта (эзофагогастродуоденоскопия, колоноскопия). Обязательно проведение анализа онкомаркера СА 125 (Carbohydrate Antigen 125). Также может проводиться оценка опухолевого маркера HE4 (Human Epididymis Protein 4). Дополнительные маркеры, в том числе альфа-фетопротеин (АФП), бета

субъединица хорионического гонадотропина человека (β-ХГЧ), лактатдегидрогеназа (ЛДГ), раково-эмбриональный антиген (РЭА), антиген рака СА 19-9, ингибин В и антимюллеров гормон (АМГ), эстрадиол, и тестостерон могут быть полезны в определенных случаях, в частности, при манифестации заболевания в молодом возрасте, или подозрении на муцинозную, неэпителиальную или метастатическая опухоль по данным визуализирующих методов [118].

1.1 Место опухолевых маркеров в современной диагностике опухолей яичников

В мире изучение опухолевых маркеров продолжается уже более 150 лет. Одним из первых онкомаркеров, описанных в 1965 году для диагностики муцинозного рака толстой кишки, был РЭА, а в 1976 году он стал применяться у женщин с раком яичников [77, 90]. Затем, в 1981 году был выделен гликопротеин СА 125, сывороточный биомаркер, специфичный для рака яичников, обладающий лучшими показателями чувствительности и специфичности [58]. Специфичность онкомаркера СА 125 при доброкачественных опухолях яичников составляет 73,2%, при злокачественных - достигает 99,3% [146].

Несмотря на высокую информативность СА 125 в диагностике рака яичников, управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов FDA (Food and Drugs Administration) не одобрило СА 125 для использования в предоперационной диагностике рака в Соединенных Штатах Америки и разрешило его использование лишь с целью контроля прогрессирования уже установленного заболевания. Определение уровня сывороточного маркера СА 125 не влияет на показатели выживаемости пациенток как до установления диагноза, так и после верификации последнего, однако это может быть связано как с качеством методики проведения диагностического теста, так и с самим заболеванием, стадией его выявления, вариантами лечения или комбинацией этих факторов. В настоящее

время большинство тестов CA 125 продолжают изучаться и использоваться в дифференциальной диагностике опухолей яичников на предоперационном этапе, так как чувствительность данного теста в определении злокачественности опухоли составляет 76%, а специфичность - 96% [81].

Помимо CA 125 в дифференциальной диагностике опухолей яичников используются РЭА (муцинозные опухоли), ЛДГ (дисгерминомы, смешанные герминогенные опухоли), β-ХГЧ (хориокарцинома, смешанные герминогенные опухоли), ингибин В (гранулезоклеточные опухоли), α-фетопротеин (опухоли желточного мешка, эмбрионально-клеточные опухоли), HE4 (эпителиальные опухоли).

В 2008 году для диагностики рака яичников был зарегистрирован маркер эпителиального рака яичников HE4. HE4 является продуктом гена WFDC2 и относится к семейству кислых белков с предполагаемыми свойствами ингибитора трипсина. HE4 был впервые обнаружен в эпителии дистальных отделов эпидидимиса, откуда и получил свое название (Human Epididymis Protein 4). Также в норме HE4 образуется в небольших количествах в клетках эпителия верхних дыхательных путей (особенно трахеи), поджелудочной железе, репродуктивных органах (здоровая ткань яичника, эпителий маточной трубы, эндометрий, эндоцервикс) [73, 82, 103]. HE4 был одобрен FDA для использования в рамках диспансерного наблюдения пациенток с верифицированным раком яичников. Чувствительность и специфичность данного диагностического теста составляет 73% и 100% соответственно [62]. Этот маркер возрастает при рецидиве эпителиального рака за 2-3 месяца до повышения CA 125 в сыворотке крови [61]. По данным FDA, как онкомаркер CA 125, так и HE4 не имеют диагностической ценности на предоперационном этапе.

В исследованиях F. Chen и F. Li было установлено, что использование нескольких маркеров повышает вероятность выявления опухоли, особенно при первичном обследовании пациенток с подозрением на ЗНО яичников [64]. Так, сочетанное определение CA 125 и HE4 достигает чувствительности,

равной 79,7%, при 98% специфичности в качестве предоперационной диагностики рака яичников [64].

Исследования T. Muinao и соавторов, проведенные в 2019 году, показали наилучшую эффективность комплексного исследования маркеров CA-125, CA 19-9, EGFR, G-CSF, эотаксина, IL-2R, cVCAM, MIF при диагностике рака яичников на ранней стадии с повышением чувствительности и специфичности до 98,2% и 98,7 % соответственно [105].

В 2009 году FDA одобрило первый комплекс опухолевых маркеров для предоперационной диагностики рака яичников. После пяти лет клинических исследований 5-ти протеиновая биомаркерная панель Ova1 стала первым многофакторным индексным анализом (MIA - in vitro Diagnostic Multivariate Index Assays), получившим распространение преимущественно на территории США [110, 126, 139]. Ova1 включает второе поколение теста CA 125-II, трансферрин, микроглобулин β-2, аполипопротеин A-1 и транстиреин. Чувствительность данной панели составляет 94%, специфичность – 54% [81].

В 2010 году был зарегистрирован алгоритм определения риска злокачественности яичников ROMA (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm) - диагностический индекс, включивший измерение CA 125 и HE4 на этапе предоперационной диагностики рака яичников [26, 65]. Применение индекса ROMA повысило качество предоперационной диагностики в сравнении с исследованием одного онкомаркера за счет повышения чувствительности теста (чувствительность – 89%, специфичность – 83%) [93, 103].

Наряду с индексом ROMA применяется индекс злокачественности RMI (Relative Malignancy Index), предложенный в 1990 году Jacobs и соавт. При расчете индекса RMI используются показатели CA 125, данные УЗИ и менопаузальный статус пациентки. Методы RMI и ROMA имеют достаточно высокую чувствительность (83,3% и 75% соответственно) и специфичность (95,3% и 100% соответственно) [93]. В международном клиническом руководстве британского Национального института здоровья и качества медицинской помощи (NICE) по ведению больных с раком яичников расчет

индекса злокачественности отнесен к обязательным диагностическим инструментам [126].

Важно отметить, что эти тесты не являются истинными методами диагностики, а, скорее, лишь помогают заподозрить злокачественный процесс у женщины с опухолью яичника, требующей хирургического вмешательства [48, 54]. Лечащий врач может использовать данные тесты для определения маршрутизации пациентки к гинекологу-онкологу. Для правильной интерпретации результатов теста необходимо соблюсти следующие требования: опухоль должна была подтверждена визуализирующими методами и требовать хирургического лечения. При условии соблюдения этих требований тщательно продуманный алгоритм должен предотвратить ненужную операцию при наличии ложноположительного результата [54].

Комплексные панели, содержащие несколько онкомаркеров, продолжают изучаться. Так, в 2016 году FDA выпустило тест нового поколения Overa, который, в сущности, сочетает в себе два теста MIA и обладает высокой диагностической чувствительностью с улучшенной специфичностью (91% и 69% соответственно) [64, 73]. В качестве скрининга рака яичников данные панели биомаркеров продолжают изучаться.

Однако, по данным Европейской группы по опухолевым маркерам (EGTM) и данным Национальной Академии Клинической Биохимии (NACB) 2002 года, массовое определение уровня опухолевых маркеров невозможно ввиду их низкой специфичности и высокой стоимости.

Помимо определения опухолевых маркеров, для дифференциальной диагностики опухолей яичников используются амины, гормоны и другие белки, определяемые в крови и моче. Например, сывороточный белок амилоид - A-SAA, определяемый методом масс-спектрометрии SELDI-TOF (Surface-enhanced laser desorption/ionization-time of flight), является маркером рака яичника при критическом значении его концентрации 0,3 г/л (2,6×10-5 М), обладая чувствительностью 50% и специфичностью 96,4%. Добавление к данным масс-спектрометрической детекции A-SAA данных о концентрациях

A-SAA и CA125, измеряемых методом иммуноферментного анализа, повышает точность диагностики рака яичников до 95,2% [27, 119, 130].

Технология SELDI-TOF, совмещающая в себе масс-спектрометрическое определение белков с использованием их чипов, лучше всего приспособлена для обнаружения биомаркеров заболеваний в сравнении с иными прямыми масс-спектрометрическими методами. Вышеупомянутая технология может быть использована для идентификации новых биомаркеров в качестве альтернативы двумерному электрофорезу. Реальные возможности технологии SELDI-TOF широко дискутируются в научном сообществе. На данном этапе технология SELDI-TOF широко применяется для диагностики различных видов рака, оставаясь при этом в значительной степени эмпирическим методом [53, 68, 115]. Масс-спектрометрия – это физико-химический метод анализа, заключающийся в переводе молекул образца в газообразное состояние и ионизации молекул с последующим разделением и регистрацией образующихся при этом ионов. Задачами данного метода являются идентификация наличия пептида/белка в образце (качественный анализ) и определение концентрации последнего (количественный анализ) [27]. Главной «проблемой» данного метода является то, что биоптат, как правило, содержит неоднородную ткань. Помимо опухолевых клеток он может включать и эндотелий сосудов, а также другие ткани. Эти примеси увеличивают количество анализируемых белков в сотни и тысячи раз, на фоне чего опухолевые маркерные белки (или белки-мишени) могут теряться [53].

В таблице 1 представлены сравнительные данные чувствительности и специфичности различных опухолевых маркеров сообразно данным изученной литературы.

Таблица 1 - Сравнительные данные чувствительности и специфичности сывороточных опухолевых маркеров (по данным изученной литературы)

	Чувствительность	Специфичность
CA 125 (1981)	76%	96%
HE4 (2008)	73%	100%
Ova1 (MIA) (2009)	94%	54%
CA 125 + HE4	79,7%	98%
RMI	83,3%	95,3%
ROMA (2010)	75%	100%
OVERA (2016)	91%	69%
Масс-спектрометрия	50%	96,4%

Также существует генетический анализ пациенток с семейным анамнезом рака женских половых органов. Мутации генов BRCA1 и BRCA2 определяют предрасположенность к раку молочной железы и раку яичников в 80–90% случаев. Кроме того, определена группа мутаций гена — супрессора p53, которому отводится важная роль в регуляции клеточного апоптоза. Мутация гена p53 регистрируется практически во всех видах опухолей. Также распространенной наследственной формой рака является так называемый синдром Lynch II (сочетание рака яичников с колоректальным раком), для которого характерен ряд мутаций генов, в норме исправляющих поломки ДНК, — hMLH1 и hMLH2. В случае выявления мутации вышеуказанных генов в США и странах Европы рекомендуется широкий спектр профилактических мероприятий от регулярных «прицельных» профилактических осмотров до проведения профилактических оварио- и мастэктомии [20, 55, 80].

1.2 Место ультразвуковой диагностики в дифференциальной диагностике новообразований яичников

На сегодняшний день без применения ТВУЗИ не обходится ни одно диагностическое исследование. Согласно международным рекомендациям, ТВУЗИ используется в качестве метода первой линии у пациенток с подозрительными изолированными образованиями яичников [6, 22]. Однако, по мнению некоторых авторов, УЗИ является весьма субъективным методом ввиду его оператор-зависимости [66, 101]. Точность стандартного ультразвукового изображения в дифференциальной диагностике злокачественных и доброкачественных опухолей, по разным данным, колеблется от 80% до 83% и от 35% до 88% соответственно [17, 60, 86]. Проведенный ранее мета-анализ показал, что комбинация УЗ-методик (визуализации в режиме серой шкалы и оценки васкуляризации опухоли), используемая для описания образований яичников, достигает высокой точности диагностики, в отличие от исследования энергетического Доплера, цветового допплеровского картирования или нативного изображения в режиме серой шкалы, выполненных по отдельности [118]. Кроме того, большинство опухолей классифицируются как злокачественные при малейшем подозрении, потому что лечащие врачи, как правило, боятся предполагать ложноотрицательный диагноз рака (опасаются пропустить рак) [66, 133]. Поэтому достижение большей специфичности при сохранении показателей чувствительности остается основной задачей УЗИ.

УЗИ в сочетании с допплерометрией (УЗД) позволяет оценить особенности кровотока в овариальных образованиях и провести более точную дифференциальную диагностику опухолей и опухолевидных образований благодаря обнаружению низкорезистентного кровотока. Поскольку неоваскуляризация опухоли наиболее отчетливо проявляется в фазе быстрого роста, ее выявление становится возможным путем УЗД [42, 146].

По данным некоторых исследователей УЗИ в режиме серой шкалы и в режиме цветового допплеровского картирования (ЦДК), в том числе с

применением математических моделей риска, не могут точно определить топическое расположение и структуру опухоли на предоперационном этапе [129]. Чувствительность и специфичность УЗИ в режиме ЦДК составляет 81,48% и 93,93% соответственно [123].

Международная унифицированная терминология УЗИ и методология, а также соблюдение одинаковых диагностических алгоритмов должны обеспечить максимальную объективность исследования и воспроизводимость результатов даже в руках менее опытных специалистов УЗ-диагностики. В 1999 года была организована Международная группа по стандартизации анализа диагностики опухолей яичников «The International Ovarian Tumor Analysis» (IOTA) с помощью УЗИ. Основной задачей данной группы служит создание математических моделей (LR2, Simple Rules, ADNEX), использующих простейший логистический анализ расчета риска малигнизации опухолей яичников.

Согласно модели «SIMPLE RULES» (модель, разработанная группой IOTA для оценки риска злокачественности новообразования яичника), выделяют 5 признаков доброкачественности (B-признаки) и 5 признаков злокачественности (M-признаки).

B-признаки: 1. Однокамерное кистозное образование 2. Наличие пристеночного солидного компонента с максимальным диаметром меньше 7 мм 3. Наличие акустической тени. 4. Многокамерная кистозная опухоль максимальным диаметром менее 100 мм. 5. Отсутствие кровотока (цветовая шкала 1).

M-признаки: 1. Солидная опухоль с неровным контуром. 2. Наличие асцита. 3. Наличие папиллярных структур внутри образования количеством более 4 шт. 4. Мультикистозно-солидная опухоль с неровными контурами и максимальным диаметром более 100 мм. 5. Выраженный кровоток (цветовая шкала 4).

Определение характера опухоли производится согласно 3 правилам:

1 правило – если имеется 1 или более признаков М и отсутствует В, то опухоль злокачественная,

2 правило – если есть 1 и более признаков В и отсутствует М – образование доброкачественное.

3 правило – если присутствуют и В, и М признаки или эти признаки отсутствуют, то случай не классифицируется и требует других методов диагностики.

В модели «ADNEX» (диагностическая модель, разработанная группой IOTA для оценки риска злокачественности новообразования яичника) помимо УЗ-признаков, применяющихся в модели «SIMPLE RULES», учитываются уровень онкомаркера CA 125 в сыворотке крови и возраст пациентки, что позволяет определить характер опухоли с вероятностью выше 90%.

Чувствительность и специфичность данных моделей в определении ЗНО яичника, по данным литературы, составляет 90% и 93% соответственно [72]. Условия функционирования прогностических моделей поддерживаются стандартизированной терминологией, установленной группой IOTA для описания результатов УЗИ при образовании яичника [72, 84, 101]. Использование прогностической модели, разработанной группой IOTA, соответствует субъективным оценкам опытных исследователей и должно быть принято в качестве основного критерия для характеристики как доброкачественных, так и злокачественных образований [129]. Определение сывороточного уровня CA 125 не является обязательным при выявлении патологических изменений яичников женщин в перименопаузе и вряд ли может влиять на заключение опытных ультразвуковых экспертов даже в группе постменопаузы [135]. Однако, у пациенток в постменопаузе сывороточный уровень CA 125 способен сыграть вспомогательную роль в верификации диагноза в учреждениях с менее опытными специалистами ультразвуковой диагностики [67].

Для клинической практики важно не только различить доброкачественные и злокачественные опухоли, но и определить тип злокачественной опухоли.

Группа IOTA предложила математическую модель, так называемую модель ADNEX (оценка различных новообразований придатков), которая способна различать доброкачественные опухоли, пограничные опухоли, первичный ранний рак, первичный «прогрессирующий» рак или метастатические (вторичные) опухоли яичников. Модель, разработанная Van Calster и соавторами, была исследована на 6000 тысячах женщин с различными новообразованиями яичников и включила девять переменных: возраст пациентки, сывороточный уровень опухолевого маркера CA 125, максимальный размер новообразования, долю твердых компонентов, более 10 локусов кист, количество папиллярных разрастаний, наличие акустических теней, асцит и тип медицинского учреждения (специализированный онкологический центр или другие больницы). Данная модель позволила достоверно верифицировать доброкачественные и злокачественные опухоли (площадь под кривой (AUC) - 0,94), при этом точность диагностического теста при различных типах опухолей варьировала AUC от 0,71 до 0,99 [12, 74].

В 2015 году Американский колледж радиологии (American College of Radiology, ACR) разработал стандартизированную шкалу оценки результатов УЗИ и МРТ для описания опухолей яичников - O-RADS (Ovarian-Adnexal Reporting and Data System) с целью унифицирования терминологии в классификации опухолей яичников в зависимости от величины риска злокачественности процесса, что служит основой прогнозирования течения заболевания и разработки оптимальной тактики ведения больных. Помимо этого, важнейшей задачей шкалы O-RADS служит улучшение междисциплинарных взаимодействий специалистов лучевой диагностики и врачей-клиницистов, что, по мнению разработчиков шкалы, будет способствовать повышению точности дооперационной диагностики [55].

O-RADS основана на объединении терминологии Международной группы по стандартизации анализа диагностики опухолей яичников (IOTA), а именно на модели «ADNEX», и категоризации новообразований по степени риска малигнизации O-RADS. Чувствительность и специфичность данных моделей

в определении ЗНО яичника, по данным литературы, составляет 90% и 93% соответственно [43, 57, 102].

Также одним из методов дифференциальной диагностики объемных образований малого таза является 3D-эхография в режимах мультипланарной, объемной, поверхностной реконструкции и TUI (Tomomographic Ultrasound Imaging), 3D-ангиография в режимах объемной реконструкции и «glass body», показавших в исследованиях лучшую визуализацию пространственных расположений органов и структур, характера распределения и ветвления сосудов опухоли [35, 127]. Объемная реконструкция изображения в режиме 3D-ангиографии необходима для уточнения информации, полученной при энергетическом картировании в наблюдениях с неоднозначной картиной опухолей в В-режиме. Точность предоперационной диагностики доброкачественных эпителиальных опухолей при двухмерной эхографии составляет 90,4%, при 3D/4D-эхографии - 96,6% [7, 127].

В то же время трехмерная реконструкция изображения в режиме цветного и энергетического Доплера позволяет более тщательно изучить внутреннюю структуру образований яичников, идентифицировать неизменную ткань яичника, характер распределения сосудов и степень васкуляризации патологического образования, чем расширяет возможности традиционного УЗИ и самым создает предпосылки для постановки правильного нозологического диагноза, что, в свою очередь, облегчает выбор оптимальной тактики ведения пациенток с новообразованиями яичников. При этом необходимо отметить, что в режиме трехмерной реконструкции отсутствует возможность производить линейные измерения, а также имеются ограничения по размеру образований - не более 80-90 мм в диаметре (образования яичников большего диаметра не помещаются в одну «область интереса») [7].

Ашфарян Л.А. и соавторами оценены возможности соноэластометрии для дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных опухолей яичников. Согласно их исследованиям эластометрическая картина доброкачественных образований яичников в целом не отличалась от картины

нормальной ткани яичников. Показатели плотности находились в пределах 2,02–45,66 кПа в кистозном компоненте и 17,34–40,01 кПа — в солидном компоненте. Эластометрические изображения злокачественных образований отличались не только типом окрашивания, но и показателями плотности ткани [3]. В ходе проведенного Халмухамедовой А.Е. исследования было установлено, что наибольшей диагностической ценностью в комплексном УЗИ компрессионная соноэластография (КСЭГ) обладала в случаях диагностики эпителиальных злокачественных опухолей яичников и метастатического рака, так как позволяла получить дополнительную информацию о характере патологического процесса. В случаях доброкачественных опухолей – опухоли стромы полового тяжа и других редких доброкачественных новообразований, таких как струма яичников, отмечалось снижение показателей диагностической ценности. Таким образом, в подобных случаях КСЭГ не предоставляет существенных данных для постановки правильного диагноза [50].

Метод контраст-усиленного УЗИ (КУУЗИ, CEUS) основан на взаимодействии между эхо-контрастным веществом (SonoVue, Levovist) и ультразвуковой системой со специальным программным обеспечением. Контрастное вещество состоит из микропузырьков, стабилизированных мембраной, которая позволяет им сохраняться в кровотоке не менее 4-5 минут. Микропузырьки усиливают ультразвуковой сигнал, поступающий от крови. Их размер, примерно соответствующий размеру эритроцитов, позволяет микропузырькам проходить через альвеолярно-капиллярный барьер и достигать системы кровообращения, не проникая через эндотелиальный барьер даже при внутривенном введении, поэтому их можно рассматривать как контрастное вещество "кровяного депо".

Изначально эхо-контрастные вещества были разработаны для усиления сигналов в режимах цветового и энергетического допплеровского картирования на уровне кровеносных сосудов, находящихся чрезмерно глубоко или кровь в которых движется слишком медленно. Однако,

применение специальных алгоритмов при низком акустическом давлении для визуализации контрастных веществ позволило разработать ультразвуковые методики для исследования микро- и макроваскуляризации паренхиматозных тканей и патологических образований, а также крупных сосудов [46]. Проведенные исследования показали, что ультразвуковая картина была различной при контрастном усилении в доброкачественных и злокачественных образованиях [13, 88, 128, 132].

Проведенный ранее мета-анализ, включивший 103 исследования, выявил, что чувствительность и специфичность КУУЗИ в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных опухолей яичников составляет 93% (95% доверительный интервал (ДИ), 89-96%) и 95% (95% ДИ, 92-96%) соответственно [97, 145].

Исследования, объединяющие УЗИ с контрастным усилением с исследованием опухолевого маркера HE4 на ранних стадиях эпителиального рака яичников, привели к повышению чувствительности диагностики данного заболевания [100].

Последовательное использование УЗИ в режиме серой шкалы, УЗД и КУУЗИ также привело к увеличению чувствительности и специфичности диагностики опухолей яичников (0,95, 0,96 и 0,99 соответственно) [94]. По данным исследователей, КУУЗИ не уступает таким методам исследования, как МРТ и КТ, чувствительность и специфичность которых в диагностике доброкачественных и злокачественных новообразований яичников составляет 93% (95% доверительный интервал, 89-96%) и 95% (95% ДИ, 92-96%) соответственно [2, 46, 141].

По данным других исследователей не было выявлено серьезных преимуществ применения контрастных препаратов перед стандартными ультразвуковыми методиками в диагностике опухолевых заболеваний матки, оценке состояния миометрия и эндометрия. Было доказано, что контрастное усиление эффективно выявляет и помогает классифицировать свищи, при этом

обладая средней эффективностью в дифференциальной диагностике доброкачественных и пограничных опухолей яичников [97].

1.3 Лучевые методы исследования опухолей яичников – компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ)

КТ и МРТ обычно рекомендуют для оценки распространенности опухолевого процесса, а также при наблюдении в послеоперационном периоде и в процессе противоопухолевого лечения, так как считается, что КТ малоэффективно в первичном выявлении и определении типа опухоли придатков матки, оценке локального распространения в малом тазу. Однако, целесообразность использования КТ для определения общей распространенности злокачественных опухолей придатков матки (ЗОМП) (поражения органов брюшной полости, диафрагмы, брюшины, сальника, лимфатических узлов, мочевыводящей системы, наличия асцита) не вызывает сомнений. Точность определения метастазов брюшины при КТ зависит от их расположения, размеров и степени выраженности асцита, который улучшает их визуализацию. Несмотря на ограниченность визуализации при размерах метастазов <1,0 см (чувствительность не превышает 25–50%), метастазирование брюшины, кишечных петель и лимфатических узлов лучше выявляются при КТ. КТ демонстрирует высокую точность в определении операбельности ЗОПМ с чувствительностью, специфичностью и положительной предсказательной ценностью (ППЦ) до 76, 99 и 94% соответственно [120].

Преимуществом МРТ перед КТ является высокое качество визуализации объемных образований малого таза, более точное определение их локализации и типа ввиду уникального относительного контрастирования тканей и пространственного разрешения [32, 44, 45]. МРТ позволяет дифференцировать доброкачественные опухоли придатков матки (ДОПМ) или ЗОПМ с общей точностью от 88 до 97% [31, 45, 114]. Во всех наблюдениях результаты МРТ

были сопоставимы с результатами послеоперационных гистологических исследований [31, 116].

Другим методом в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных опухолей яичников является магнитно-резонансная спектроскопия (МРС), в основе которой лежит спектроскопический метод исследования химических объектов, основанный на явлении ядерного магнитного резонанса. Использование МРС с применением соотношения холин/креатин по результатам анализа ROC-кривых показал уровень отсечки в 7,95 (площадь под кривой 0,976 с показателями чувствительности МРТ до 91,3%, специфичность – 95,7%, точность – 92,9%, соответственно). Согласно полученным данным, спектральные характеристики доброкачественных и злокачественных опухолей яичников, имеющих солидный компонент, получаемые при одновоксельной протонной МРС, достоверно различаются. Соотношение размеров пиков холина к креатину является наиболее информативным спектральным параметром в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных опухолей яичников. Согласно полученным результатам, МРС обладает большей информативностью при ее проведении после введения контрастного вещества в связи с возможностью более качественного позиционирования вокселя. Основным ограничивающим фактором МРС в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных опухолей яичников является превышение размера вокселя размеров солидного компонента, так как в этом случае происходит захват неоднородной части образования/окружающих тканей [71, 114].

Данные чувствительности и специфичности наиболее распространенных методов инструментальной диагностики новообразований яичников представлены в таблице 2.

Таблица 2 - Чувствительность и специфичность инструментальных методов диагностики опухолей яичников

	Чувствительность	Специфичность
ТВУЗИ в режиме серой шкалы	80-83%	35-88%
УЗИ + режим ЦДК	81,5%	93,9%
УЗИ с применением моделей IOTA	90%	93%
3D эхография	96,6%	78-100%
УЗИ с контрастным усилением	93%	95%
МРТ	93%	95%
МРС	91,3%	95,7%

Другим недостаточно изученным методом диагностики злокачественных опухолей является метод малоуглового рассеяния рентгеновского излучения (SAXS), представляющий собой аналитическую методику измерения интенсивности рентгеновских лучей, рассеянных по образцу в зависимости от угла рассеяния. Измерения выполняются при очень малых углах, обычно в диапазоне 0,1–5 градусов. Данный метод наиболее изучен для диагностики рака молочной железы. S. Sidhu и соавторы проанализировали данные 66 пациенток: 21 – с инвазивным раком, 16 – с доброкачественными образованиями, 18 – без патологии и 11 пациенток, имеющих грудные имплантаты (маммопластика). Авторы пришли к заключению, что существенная разница в результатах имелась в группе пациенток без патологии и в группе с маммопластикой в анамнезе, а при инвазивной карциноме и доброкачественных опухолях достоверных различий не выявлялось. Максимумы интенсивности, обусловленные разбросом от жировой ткани внутри образца ткани, наблюдались у 45 из 66 пациенток [96, 124].

В ходе исследований Torben H. Jensen было показано, что наноструктурная информация при применении SAXS-КТ может быть использована для

получения четко разрешенных анатомических карт мозга крыс. Ученые продемонстрировали, что спектр кривых рассеяния может быть использован для визуализации, обеспечивая дополнительный контраст, как для функциональных областей, так и для опухоли. С помощью данного исследования удалось определить границы некротических участков опухоли. SAXS-КТ может дополнить и расширить результаты, получаемые при таких диагностических методах, как стандартная абсорбционная томография и гистологическое исследование [87, 124].

1.4 Позитронно-эмиссионная томография: ПЭТ/КТ и ПЭТ/МРТ

По данным литературы диагностическая эффективность применения ФДГ (фтордезоксиглюкоза – радиоизотопный диагностический препарат) ПЭТ ниже при доброкачественных опухолях и физиологических состояниях яичников, чем при их ЗНО [89]. Ложноотрицательные результаты получены при опухолях низкой степени злокачественности и на ранних стадиях рака яичников, тогда как ложноположительные результаты получены при наличии эндометриоидных и дермоидных кист, фибром и других доброкачественных функциональных образований яичников, таких как кисты желтого тела и фолликулярные кисты. Более того, физиологическое поглощение ФДГ в кишечнике или реактивное поглощение ФДГ в тазовых лимфатических узлах может привести к неправильной интерпретации полученных данных. Чтобы уменьшить количество ложноположительных результатов ПЭТ/КТ, вызванных физиологическими участками поглощения и другими доброкачественными поражениями, необходимо планировать ПЭТ/КТ за неделю до или через несколько дней после менструации [106]. Диагностическая эффективность ПЭТ/КТ в дифференциальной диагностике злокачественных/пограничных и доброкачественных опухолей яичников относительно УЗИ органов малого таза составила 92%, относительно КТ и МРТ - 83 и 75% соответственно [63, 107].

Недавнее исследование показало, что и ПЭТ/КТ, и ПЭТ/МРТ имеют высокую диагностическую точность при выявлении рецидива ЗНО малого таза, но ПЭТ/МРТ превосходит ПЭТ/КТ по способности в дифференциальной диагностике первичных очагов доброкачественных и злокачественных новообразований малого таза [59, 117]. Однако, в другом исследовании, включившем 24 женщины с подозрением на рецидив злокачественной опухоли, чувствительность, специфичность, PPV, NPV и диагностическая эффективность ПЭТ/КТ и ПЭТ/МРТ значительно не отличались и составили 82, 91, 97, 58, 84% и 85, 87, 96, 63, 86% соответственно [79].

***

В настоящее время в диагностике новообразований яичников применяется комплекс клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования, включая УЗИ, КТ и МРТ, радиоизотопное исследование, лапароскопию, определение ассоциированных с опухолью маркеров. Таким образом, основными методами диагностики рака яичников является клинический осмотр, лучевые и иммунологические методы исследований. Алгоритм обследования больных с впервые выявленными объемными образованиями органов малого таза, согласно рекомендациям Европейского Общества Онкологов-гинекологов (ESGO) и Американской коллегии акушеров и гинекологов (ACOG), зависит от детородной функции и возраста женщины. Перечисленные выше лабораторные и инструментальные методы позволяют усовершенствовать дифференциальную диагностику рака яичников на ранних этапах развития процесса.

В результате анализа данных литературы следует заключить, что несмотря на успехи, достигнутые в выявлении опухолей яичников, имеется необходимость дальнейшего исследования современных методов ранней дооперационной диагностики у пациенток различных возрастных периодов, особенно, у женщин, планирующих реализовать свою репродуктивную функцию.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая характеристика пациентов, включенных в исследование

Предметом данного исследования являются новообразования яичника у женщин репродуктивного возраста. Объектом исследования являются пациентки репродуктивного возраста (18-40 лет) с подтвержденным новообразованием яичника (неуточненного характера) различными методами диагностики (УЗИ, КТ, МРТ).

Имея проспективный характер, данное исследование включило 100 пациенток (n=100), прооперированных в гинекологическом и онкогинекологическом отделениях ГБУЗ «ГКБ им. Д.Д. Плетнева» ДЗМ в период с 09.2019 года по 12.2020 год по поводу новообразований яичников. Всем пациенткам на предоперационном этапе выполнялось клинико-лабораторное и инструментальное обследование, в т.ч. обследование желудочно-кишечного тракта (эзофагогастродуоденоскопия, колоноскопия), а также изучался соматический и акушерско-гинекологический анамнез, согласно Приказу Министерства здравоохранения РФ от 1 ноября 2012 года № 572н "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю "акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)"" (с изменениями и дополнениями) и Приказу Министерства здравоохранения РФ от 20 октября 2020 года №1130н "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю "акушерство и гинекология"".

Из числа лабораторных показателей оценивался уровень опухолевых маркеров венозной крови, таких как CA-125, HE4 (ARCHITECT, Abbott, USA) с последующим расчетом индексов RMI (Risk of Malignancy Index) и ROMA (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm) для пременопаузы (референсные значения – CA 125 (<35 Ед/мл), HE4 (<70 пмоль/л), RMI <200 баллов, ROMA <7,4%).

Дизайн настоящего исследования представлен на рисунке 1.

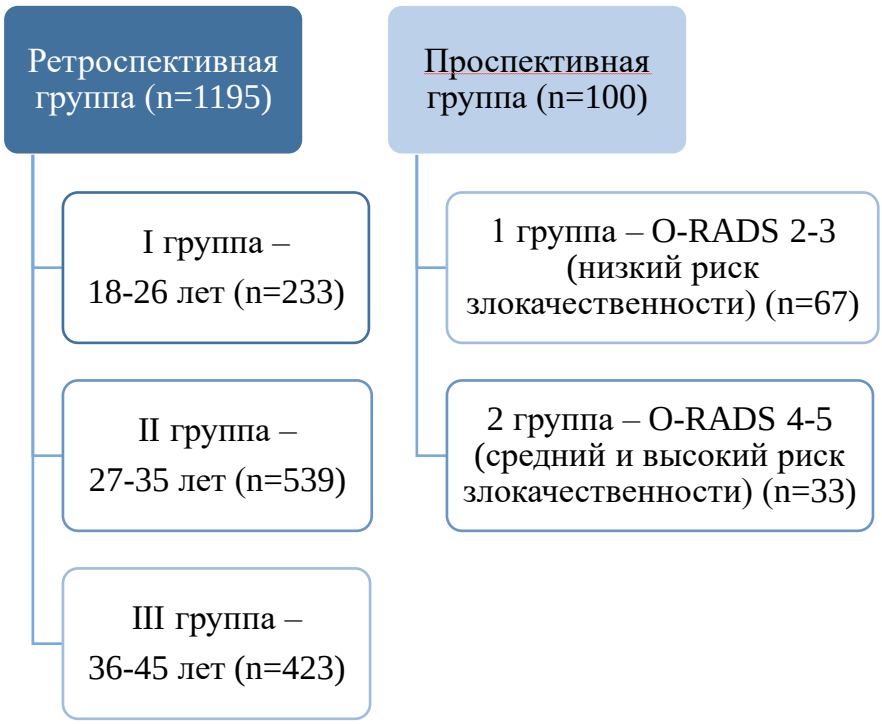

Рисунок 1 - Дизайн исследования

На первом этапе пациенткам производилось УЗИ в режиме серой шкалы с допплерометрической оценкой кровотока (аппарат Voluson E8 Expert (GE Medical Systems, MA, USA)).

Оценка нативного изображения проводилась согласно критериям O-RADS от 2018 года (рисунки 2 и 3):

O-RADS 0 – неполная оценка изображения;

1 – нормальный яичник;

2 – с наибольшей вероятностью доброкачественная опухоль (менее 1%);

3 – с низким риском злокачественности (1-10%);

4 – со средним риском злокачественности (10-50%);

5 – с высоким риском злокачественности (более 50%).

Шкала O-RADS	Степень риска (согласно модели IOTA)	Основные критерии	
0	Неполноценная оценка (недостаточно данных)	Н/Д	
1	Нормальная структура яичника	Наличие фолликулов, диаметром менее 3 см.	
		Наличие желтого тела, диаметром менее 3 см.	
2	С наибольшей вероятностью доброкачественное новообразование (<1%)	Простая киста	≤3 см
			От 3 до 5 см
			От 5 до 10 см
		«Непростая» однокамерная киста с гладкой внутренней капсулой	≤3 см
			От 3 до 10 см
3	Низкий риск злокачественности (1-10%)	Однокамерная киста ≥10 см (простая или не простая)	
		Типичная дермоидная, эндометриодная, киста с кровоизлиянием ≥10 см	
		Однокамерная киста любого размера с неровной внутренней капсулой ≤3 мм толщиной	
		Многокамерная киста <10 см, с гладкой внутренней капсулой	
		Гладкая солидная структура, любого размера	

Рисунок 2 - Классификация ультразвуковых признаков O-RADS, США, 2018 год

Шкала O-RADS	Степень риска (согласно модели IOTA)	Основные критерии	
4	Средний риск злокачественности (10-50%)	Многокамерная киста, без солидного компонента	≥10 см, с гладкой внутренней капсулой
			Любой размер, с гладкой внутренней капсулой
			Любой размера, с неровной внутренней капсулой, и/или неровными перегородками
		Однокамерная киста, с солидным компонентом	Любой размер, 0-3 папиллярных включения
		Многокамерная киста, с солидным компонентом	Любой размер
		Солидная структура	Любой размер, гладкая внутренняя капсула
5	Высокий риск злокачественности (более 50%)	Однокамерная киста, любого размера, ≥4 папиллярных включения	
		Многокамерная киста с солидным компонентом, любого размера	
		Солидная структура, с гладкой внутренней капсулой, любого размера	
		Солидная структура, с неровной внутренней капсулой, любого размера	
		Асцит и/или солидные образования брюшины (признаки канцероматоза брюшины)	

Рисунок 3 - Классификация ультразвуковых признаков O-RADS, США, 2018 год

Интенсивность васкуляризации по данным цветового допплеровского картирования (кровоток в капсуле и внутренний кровоток):

1 балл – васкуляризация не определяется;

2 балла – минимальная васкуляризация;

3 балла – умеренная васкуляризация;

4 балла – выраженная васкуляризация.

Резистентность кровотока оценивалась по индексу резистентности (ИР), при этом выделялись образования с высокорезистентным (≥0,4) и низкорезистентным кровотоком (<0,4).

Пульсационный индекс не оценивался ввиду его низкой диагностической эффективности в дифференциальной диагностике опухолей яичников, по данным изученной литературы.

На втором этапе пациенткам производилось УЗИ с внутривенным введением контрастного вещества СОНОВЬЮ (SONOVUE) BRACCO SUISSE, SA (Швейцария), зарегистрированного в России с 2014 года. Препарат изготавливался непосредственно перед исследованием, согласно инструкции, затем болюсно вводился в объеме 2,5 мл в кубитальную вену в разведении 1:4 в 10 мл 0,9 % физиологического раствора. Исследование проводилось в режиме реального времени с последующей записью 90-секундных видео-роликов. После этого проводили количественный TIC-анализ кривых время-интенсивность («Time-Intensity Curve analysis»).

Пациентки проспективной группы были разделены на 2 подгруппы: 1 подгруппа (n=67) соответствовала критериям международной терминологии O-RADS 2-3 (низкий риск злокачественности), 2 подгруппа (n=33) соответствовала критериям O-RADS 4-5 (средний и высокий риск злокачественности). Если ультразвуковая картина трактовалась как O-RADS-1 и представляла нормальную структуру яичника, пациентки исключались из исследования. Пациентки, классифицированные как O-RADS 2, были включены в исследовании после наблюдения в течение 3-12 месяцев при отсутствии динамики размеров новообразования и наличии жалоб. Участницы, у которых новообразования соответствовали критериям O-RADS 4-5, направлялись для оперативного лечения к гинекологу-онкологу.

Показания к проведению МРТ были следующие: образование яичника «сложной» структуры с неопределенной степенью злокачественности по данным УЗИ, образование малого таза (более 10 см), в том числе без четкой принадлежности к органу, солидные и кистозно-солидные образования с умеренным и высоким кровотоком по данным УЗИ. Как правило, диагностика образования яичника, по УЗ-критериям соответствующего O-RADS 3 и более, требовала проведения МРТ.

Критерии включения:

1. Репродуктивный возраст (18-40 лет включительно);

2. Пациентки, относящиеся к группе низкого риска по злокачественному новообразованию яичника;

3. Односторонний/двусторонний характер поражения яичника;

4. Новообразование яичника, существующее не менее 3 месяцев и подтвержденное данными инструментальных методов исследования (УЗИ, КТ, МРТ);

5. Размеры патологического образования яичника по данным инструментального обследования ≥ 30 мм (УЗИ, КТ, МРТ);

6. Нормальный/повышенный уровень биохимических маркеров и диагностических расчетных индексов CA 125 (Carbohydrate antigen 125), CA 19-9, РЭА (CEA - Carcinoembryonic antigen), Human Epididymis protein 4 (HE4), ROMA (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm), RMI (Risk of Malignancy Index).

7. Пациенты, классифицированные как O-RADS 2, были включены в исследование после наблюдения в течение 3-12 месяцев при отсутствии динамики размеров новообразования и/или наличии жалоб.

Критерии невключения:

1. Анамнестические данные или наличие на момент исследования злокачественного новообразования;

2. Пациентки, относящиеся к группе умеренного и высокого риска по ЗНО яичника;

3. Беременность;

4. Грудное вскармливание на момент проведения исследования;

5. Диагностированные впервые или ранее злокачественные образования яичника, метастатические поражения яичников, гнойные тубооваариальные образования (воспалительные заболевания органов малого таза), параовариальные кисты, гидросальпинксы, фолликулярные кисты и кисты желтого тела;

6. Соматическая патология (инфаркт миокарда, цирроз печени, аритмии, хроническая болезнь почек), являющаяся противопоказанием для проведения УЗИ, введения контрастного препарата.

Критерии исключения:

1. Случаи, при которых ультразвуковая картина трактовалась как O-RADS-1 и представляла нормальную структуру яичника;

2. Ошибочное включение пациента с нарушением критериев невключения.

Всем пациенткам после обследования и подтверждения диагноза проводилось оперативное лечение, согласно стандартам оказания медицинской помощи.

Операционный материал подвергался морфологическому исследованию, на основании результатов которого была изучена эффективность предоперационной диагностики.

Согласно ранее описанным критериям включения-исключения, также была сформирована ретроспективная группа пациенток, в которой оценивались отдаленные результаты органосохраняющего лечения опухолей яичников (через 3-5 лет). Ретроспективно показатели изучались на основании данных медицинских карт, архивных документов, вопросников, анкет. В исследование вошло 1195 пациенток, прооперированных в гинекологическом и онкогинекологическом отделениях ГБУЗ «ГКБ им. Д.Д. Плетнева» ДЗМ в период с 2016 года по 2019 год по поводу доброкачественных образований яичников. Пациентки были разделены на 3 группы по возрастному интервалу:

в I группу вошли пациентки 18-26 лет (n=233), во II группу – пациентки 27-35 лет (n=539), в III группу - пациентки 36-40 лет (n=423).

В исследование были включены пациентки, которым производились следующие виды эндоскопического хирургического лечения: одно-/двусторонняя цистэктомия (энуклеация капсулы кисты), резекция яичника, аднексэктомия с одной стороны. Для достижения гемостаза использовались электрохирургические инструменты (биполярная коагуляция).

У оперированных пациенток выполнялось исследование уровня АМГ до операции, через 6 месяцев и через год после хирургического лечения. Уровень АМГ в сыворотке венозной крови измеряли методом иммуноферментного анализа. Низким считали уровень АМГ менее 1,2 нг/мл, согласно клиническим рекомендациям Министерства здравоохранения РФ от 2019 года.

2.2. Статистическая обработка данных

Сводка и метод группировок, метод относительных и средних чисел, метод стандартизации показателей, оценка достоверности результатов, графическое представление результатов производились с помощью программ Statistica 10 и Microsoft Exel 2010. Сравнение двух групп по количественным шкалам проводилось на основании непараметрического критерия Манна-Уитни. Статистическая значимость различных значений для бинарных и номинальных показателей определялась с использованием критерия Хи-квадрат Пирсона. Для описания количественных показателей использовали среднее значение и стандартное отклонение в формате «M±S». Уровень статистической значимости был зафиксирован на уровне вероятности ошибки $p \leq 0,05$. Определяли чувствительность (Se) и специфичность (Sp), доверительный интервал (95% ДИ), предсказательную ценность положительного (PPV) и отрицательного (NPV) результатов, отношение правдоподобия положительного (LR+) и отрицательного (LR-) результатов теста, диагностическую эффективность теста (точность) (Accuracy, сокр. Acc),

отношение шансов (OR). Для расчета данных показателей были построены таблицы 2х2. Производился ROC-анализ с расчетом площади под кривой (Area Under Curve - AUC). Для статистической оценки качественных признаков использовались таблицы сопряженности 2х2 с расчетом коэффициента ранговой корреляции Спирмена, регрессионный анализ с использованием критериев Хи-квадрат, Хи-квадрат с поправкой Йетса, Фи-квадрат, точный критерий Фишера. За Но-гипотезу принималось отсутствие связи между признаком и «результатом», за альтернативную Н1-гипотезу – наличие связи между признаком и «результатом».

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Нами выполнен проспективный анализ данных 100 пациенток, имеющих новообразования яичников.

Средний возраст пациенток составил 32,7±6,72 лет («M±S»). При изучении менструальной функции установлено, что у большинства пациенток данной группы 72 (72%) менархе наступило в 12-13 лет, позднее начало менструаций (в 16 лет) отмечено только в 6 (6%) наблюдениях. У более чем 90% больных данной группы менструальный цикл установился с менархе. Продолжительность менструального цикла у 84 (84%) пациенток находилась в пределах 26-30 дней; удлиненный цикл (свыше 35 дней) был отмечен у 8 (8%) женщин. Длительность менструального кровотечения во всех наблюдениях не превышала 7 дней. При изучении половой функции установлено, что подавляющее большинство пациенток (83%) начали половую жизнь до 20 лет, на раннее начало половой жизни (до 17 лет) указали (12%) опрошенных.

Анализ репродуктивной функции показал, что у 23% пациенток был установлен диагноз бесплодия. В большинстве случаев по поводу первичного бесплодия и наличия новообразования яичников (15%) было рекомендовано оперативное лечение.

У каждой второй в анамнезе были роды. У остальных 27% женщин предыдущие беременности закончились абортами (искусственными и самопроизвольными), неразвивающейся беременностью в различные сроки гестации, а также трубной беременностью (3%).

Ранее оперативные вмешательства на придатках матки по поводу цистаденом, эндометриоидных кист яичников, трубно-перитонеального бесплодия перенесли 18% пациенток. Кесарево сечение в анамнезе отмечалось у 12% женщин.

Из сопутствующих экстрагенитальных заболеваний у пациенток с новообразованиями яичников следует выделить патологию желудочно-

кишечного тракта (катаральный эзофагит, хронический гастрит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, хронический холецистит) – 14 %, мочевыделительной (хронический пиелонефрит, мочекаменная болезнь, цистит) – 11%, дыхательной (хронический бронхит) – 2%, эндокринной (сахарный диабет, узловой зоб щитовидной железы) систем – 1%.

Основными жалобами, предъявляемыми в предоперационном периоде, были: бесплодие – 23 (23%), дисменорея различной степени выраженности – 19 (19%), тазовая боль – 13 (13%), диспареуния – 7 (7%), аномальные маточные кровотечения – 6 (6%). 32 (32%) пациентки жалоб не предъявляли, а образования яичников у них были обнаружены при профилактическом осмотре по данным УЗИ органов малого таза (рисунок 4).

Болевой синдром имел различную интенсивность: в большинстве наблюдений пациентки характеризовали его как периодическое «потягивание» в нижних отделах живота (9%), постоянную «тупую» боль ощущали 4% пациенток.

Диагностическая эффективность опухолевых маркеров (CA 125, HE4) и диагностических индексов RMI и ROMA в диагностике злокачественных новообразований яичников представлена в таблице 3.

Таблица 3 - Диагностическая эффективность опухолевых маркеров (CA 125, HE4) и диагностических индексов RMI и ROMA

	Se (%) (95% ДИ)	Sp (%) (95% ДИ)	PPV (%)	NPV (%)	LR+	LR-	OR	Acc (%) (95% ДИ)	AUC
CA125	76,6 (72-80)	75,7 (71-80)	57,5	88,3	3,152 (1,28 – 5,82)	0,309 (0,001 – 0,62)	10,25 (2,8 – 21,26	76 (72-80)	0,78
HE4	86,5 (82-90)	82,5 (78-86)	74,4	91,2	4,943 (1,12 – 6,73)	0,164 (0,001 – 0,58)	30,31 (5,9 – 52,1)	84 (80-88)	0,89
CA125 + HE4	92,3 (88-96)	91,8 (77-96)	87,8	94,9	11,26 (3,01 – 27,4)	0,083 (0,004 – 0,62)	133,3 (80,7 – 162,4)	92 (88-96)	0,94
RMI	79,4 (75-83)	86,4 (82-91)	75,0	89,0	5,84 (1,17 – 12,3)	0,238 (0,003 – 1,5)	24,39 (7,4 – 46,8)	84 (80-88)	0,85
ROMA	87,1 (82-91)	80,9 (76-93)	73,9	90,7	4,56 (1,23 – 10,8)	0,159 (0,003 – 1,5)	27,77 (5,3 – 42,9)	83 (79-86)	0,84

Значения опухолевых маркеров и индексов злокачественности в зависимости от гистологического типа новообразования яичника представлены в таблице 4.

Таблица 4 - Значения опухолевых маркеров и индексов злокачественности при новообразованиях яичников

	Доброкачественное новообразование	Злокачественное новообразование	P-value
CA 125 (0-34), Ед/мл	23 (95%, ДИ 14-57)	72 (95%, ДИ 33-223)	p<0,01
CA 125 (>35), Ед/мл	317 (95%, ДИ 86-401)	83 (95% ДИ 45-102)	p<0,01
HE4 (>70), Пмоль/л	43,4 (95%, ДИ 18,2 – 62,5)	65,2 (95%, ДИ 43 – 98,4)	p<0,01
RMI (>200)	83,2 (95%, ДИ 62 – 123)	186 (95%, ДИ 150 – 400)	p<0,01
ROMA (>7,4), %	4,7 (95%, ДИ 2,3 – 8,9)	9,3 (95%, ДИ 6,5 – 12,8)	p<0,01

При сопоставлении данных предоперационного обследования (УЗИ согласно системе O-RADS) и послеоперационного гистологического исследования установлено, что в большинстве наблюдений (у 74 (74%) участниц) образования яичников были односторонними. Двусторонний характер поражения был зарегистрирован у 26 (26%) пациенток. Диаметр новообразований яичников варьировал от 33 до 86 мм (в среднем 52,3±0,3 мм).

В структуре заболеваемости преобладали эндометриоидные кисты яичников - 32%; 21% новообразований был представлен дермоидными кистами, 18% приходилось на серозные и муцинозные цистаденомы, 3% – на функциональные кисты и кисты желтого тела (таблица 5). Показания к удалению фолликулярных кист присутствовали только у пациенток, имеющих

симптомы (отсутствие эффекта от консервативной терапии в течение 3 и более месяцев, рецидивирующий характер образований, а также ошибки интерпретации данных предоперационного обследования).

Таблица 5 - Гистологические типы новообразований яичников

Гистологический тип	Группы	
	O-RADS 2–3 (*n*=67)	O-RADS 4–5 (*n*=33)
Дермоидная киста (зрелая тератома) 9080/0	17 (17%)	4 (4%)
Эндометриоидная киста (эндометриома)	29 (29%)	3 (3%)
Серозная цистаденома 8441/0	11 (11%)	2 (2%)
Муцинозная цистаденома 8470/0	2 (2%)	3 (3%)
Пограничная опухоль 8313/1	0 (0%)	1 (1%)
Функциональные и простые кисты яичника	3 (3%)	0 (0%)
Злокачественная опухоль яичника 8460/3, 8461/3	3 (3%)	18 (18%)
Фиброма яичника 8810/0	0 (0%)	1 (1 %)
Сочетанные доброкачественные новообразования (Д+Э, Ц+Э, Ц+Д)	2 (2%)	1 (1%)

*Примечание. Д – дермоидная киста, Э – эндометриодная киста, Ц – цистаденома.

Согласно результатам данных гистологического исследования из 100 опухолей яичников в 21% наблюдений подтвержден злокачественный характер новообразований, в 79% – удаленные новообразования были доброкачественными (таблица 6).

Таблица 6 - Распределение опухолей яичников по гистологическому типу в группах

Гистологический тип	O-RADS 2-3 (1 группа)	O-RADS 4-5 (2 группа)	Общее количество
Злокачественное новообразование	3	18	21
Доброкачественное новообразование	64	15	79
Общее количество	67	33	100

По данным ЦДК у 25% пациенток не выявлено васкуляризации в образовании яичника (1 балл), у 59% отмечены единичные локусы кровотока в капсуле образования (2 балла), у 6% - умеренная васкуляризациия (3 балла), у 10 % - высокая васкуляризация (4 балла).

ИР < 0,4 наблюдался в 25 (25%) опухолях яичников, из которых 9 (9%) были злокачественными, тогда как ИР ≥ 0,4 присутствовал в 27 (27%) опухолях, и лишь 14 (14%) из них были злокачественными ($p \leq 0,05$). Пороговое значение ИР, равное 0,4, не позволяло надежно дифференцировать злокачественные опухоли яичников от доброкачественных. При оценке показателя ИР <0,4, ассоциированного со злокачественностью, определены следующие статистические показатели: чувствительность (Se) - 42% (95% ДИ, 37-46%), специфичность (Sp) - 70% (95% ДИ, 66-74%), LR+ 1,4 (95% ДИ, 0,87 – 3,2), LR− 0,83 (95% ДИ, 0,34 – 1,67), PPV -36% и NPV- 76%, Acc – 0,63 (95% ДИ, 0,59 – 0,7), OR – 1,78.

Чувствительность (Se) системы O-RADS в прогнозировании злокачественности составила 84,8% (95% ДИ, 80-88%), специфичность (Sp) составила 88,1% (95% ДИ, 85-91%), LR+ был 3,5 (95% ДИ, 1,37–5,45) и LR− составил 0,085 (95% ДИ, 0,001–0,09). PPV и NPV составили 78,7% и 92,2% соответственно. Acc – 0,86 (0,82-0,90). OR – 41,18 (ДИ, 21,0-80,7).

Для определения степени злокачественности опухолей яичника наиболее чувствительными оказались следующие эхографические признаки: толщина капсулы (>3 мм), многокамерность новообразования, наличие солидных и папиллярных компонентов, центрального кровотока в опухоли, асцита, согласно классификация O-RADS, в то время как размер новообразования (более 5 см), наличие перегородок не служили абсолютными признаками злокачественности (таблица 7,8).

Наиболее неоднозначными для интерпретации УЗ-изображения в режиме серой шкалы были жировые и солидные компоненты капсулы новообразований. Согласно данным анализа, эти признаки коррелировали со злокачественностью опухоли, но в то же время 5 пациенток из 1 и 2 групп при использовании системы O-RADS имели ложноотрицательный результат.

Таблица 7- Корреляционно-регрессионный анализ непараметрических ультразвуковых признаков

	Корреляция	Регрессия				
Признак	ρ (коэффициент Спирмена)	Хи-квадрат Пирсона	Хи-квадрат с поправкой Йетса	Точный критерий Фишера	Фи-квадрат	
Размер (более 5 см)	0,315	0,00008	0,0002	0,001	0,15	p<0,005
Одно- / двусторонний характер поражения	0,483	0,002	0,004	0,001	0,1	p<0,005
Толщина капсулы	0,688	3,59	2,18	19,73	0,30	p>0,005
Наличие перегородок	0,401	0,001	0,003	0,002	0,05	p<0,005
Количество камер образования	0,807	0,006	0,014	4,19	0,08	p>0,005
Пристеночные солидные компоненты	0,697	4,86	3,77	61,71	0,52	p>0,005
Внутреннее содержимое	0,711	0,007	0,01	0,24	0,07	p>0,005
Наличие и тип кровотока	0,906	8,64	1,11	156	0,56	p>0,005
Наличие асцита	0,850	1,59	1,49	48	0,27	p>0,005

Таблица 8 - Морфологическая характеристика образований яичников

Характеристика				Значение, p
		Доброкачественное (n=79)	Злокачественное (n=21)	
Характеристика образования	Однокамерное, без солидного компонента	32	1	p≤0,05
	Однокамерное, с солидным компонентом	17	5	
	Многокамерное, без солидного компонента	26	2	
	Многокамерное, с солидным компонентом	3	8	
	Солидное	1	5	
Диаметр образования (Д)	Д ≤ 3,0 см	13	0	p≤0,05
	3,0 < Д ≤ 5,0 см	29	2	
	5,0 < Д < 10,0 см	34	13	
	Д ≥ 10,0 см	3	6	
Неровная наружная капсула	Да	21	17	
	Нет	58	4	
Асцит	Есть	11	15	p≤0,05
	Нет	68	6	

В большинстве случаев дермоидные кисты были представлены однокамерным кистозным образованием со смешанной эхогенностью, представляющей различные компоненты жира, кости и жидкости. Часто наблюдаются акустические тени, связанные с наличием волос или даже зубов в кисте (рисунок 4).

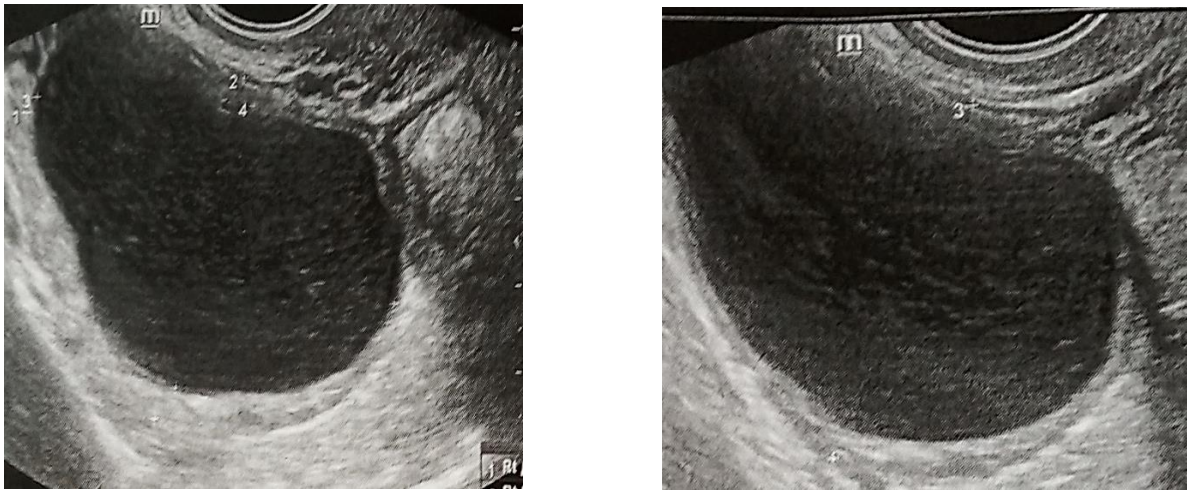

Рисунок 4 - Однокамерное образование со смешанной эхогенностью и четкими, ровными контурами, без кровотока при ЦДК (1 балл) (категория O-RADS 2). Гистологическое заключение: зрелая тератома (дермоидная киста)

Наибольшую сложность представлял дифференциальный диагноз между серозными циастаденомами и пограничными опухолями яичников. Цистаденомы яичников по данным УЗИ чаще всего имеют гладкую капсулу, тонкую стенку и анэхогенное содержимое. Они чаще односторонние (двусторонние лишь в 15% случаев) средним размером 5-8 см. Некоторые содержат тонкие перегородки или сосочковые структуры внутренней капсулы (рисунок 6). Наличие папиллярных компонентов внутри кисты используется в качестве фактора, позволяющего отличить серозные пограничные опухоли (рисунок 5). Тем не менее, по данным ранее проведенных исследований, вероятность ошибки при дифференциальной диагностике пограничных опухолей, цистаденом, цистаденофибром и инвазивных злокачественных опухолей яичника является значительной [98].

Допплеровская оценка васкуляризации опухоли неинформативна при дифференциальном диагнозе пограничных и инвазивных опухолей [98, 113].

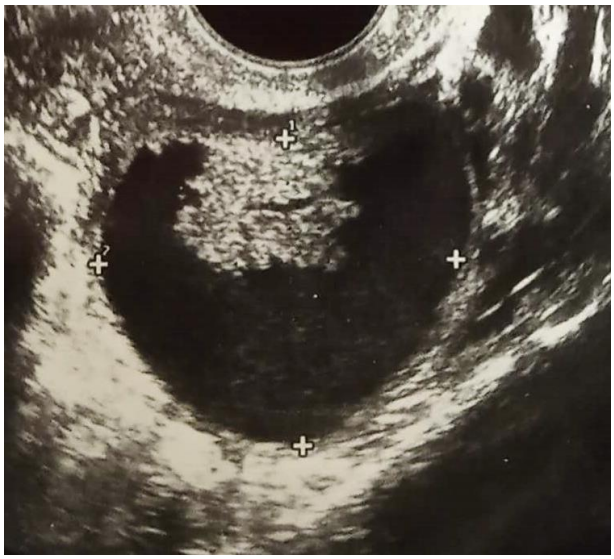

Рисунок 5 - Однокамерное образование с анэхогенным содержимым, четкими, ровными контурами, 1 папиллярным включением на внутренней капсуле, единичными локусами кровотока при ЦДК (2 балла) (категория O-RADS 4). Гистологическое заключение: пограничная серозная опухоль яичника

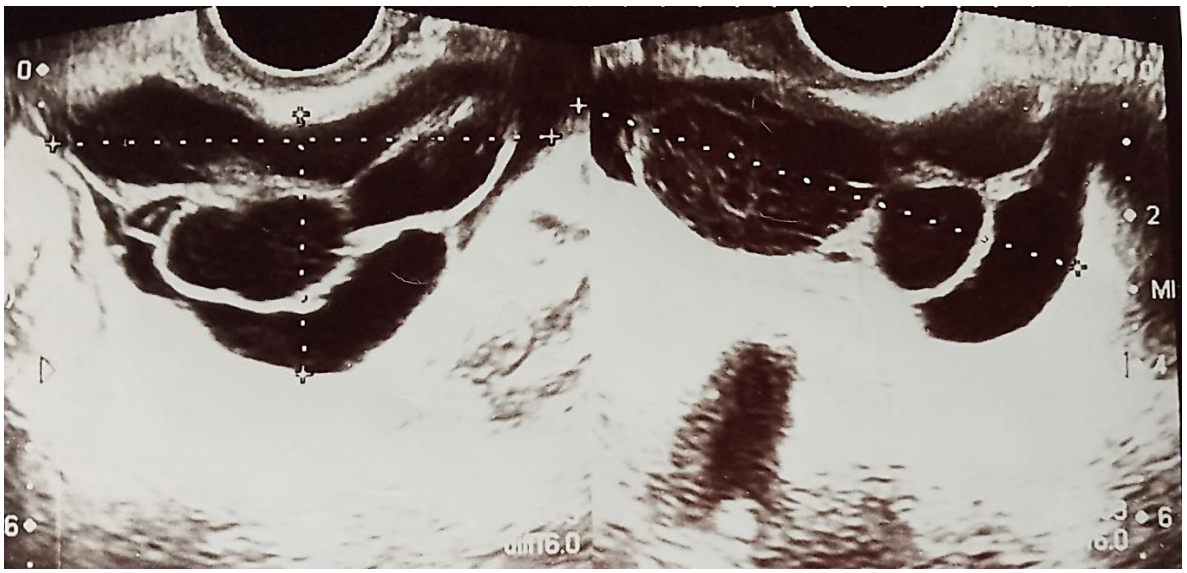

Рисунок 6 - Многокамерное образование с анэхогенным содержимым и ровными, четкими контурами, единичными локусами кровотока при ЦДК (2

балла) (категория O-RADS 3). Гистологическое заключение: серозная цистаденома яичника

Обычно эндометриоидная киста представляет собой однокамерную опухоль и имеет пониженную эхогенность за счет наличия застарелой крови в полости кисты (обычно называемой «матовым стеклом»). Именно эта особенность «матового стекла» является наиболее типичной для эндометриомы (рисунки 7 и 8). По данным ЦДК и КУУЗИ – кровотока не имеет (1 балл), либо отмечаются единичные локусы кровотока в капсуле кисты (2 балла).

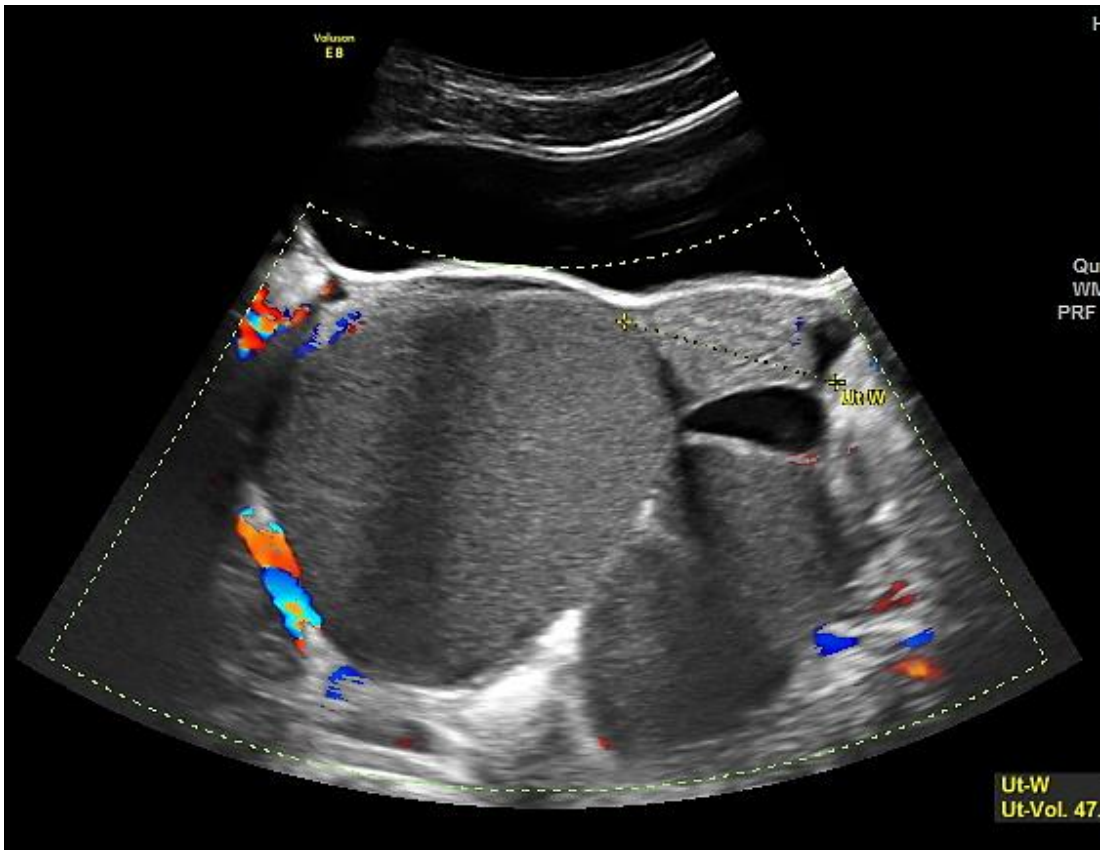

Рисунок 7 - Однокамерное образование с гиперэхогенным содержимым, ровными, четкими контурами, без кровотока при ЦДК (1 балл) (категория O-RADS 2). Гистологическое заключение: эндометриодная киста яичника

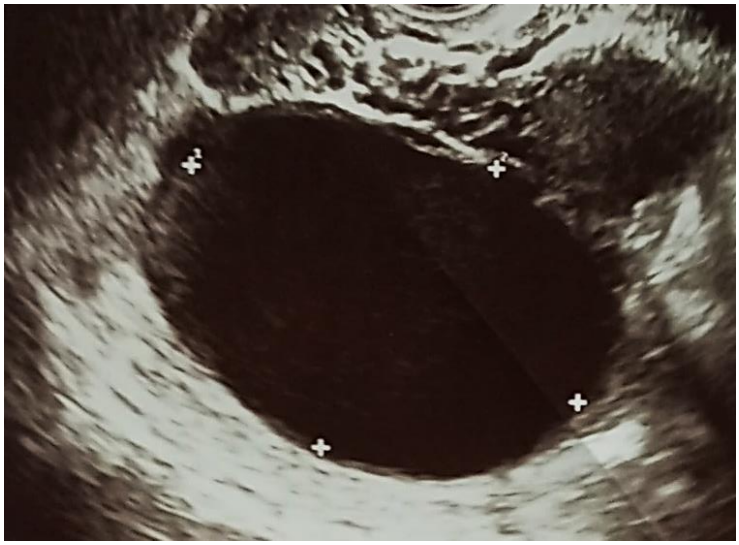

Рисунок 8 - Однокамерное образование с анэхогенным содержимым по типу «матового стекла», ровными, четкими контурами, без кровотока при ЦДК (1 балл) (категория O-RADS 2). Гистологическое заключение: эндометриодная киста яичника

Фиброма яичника имеет характерную ультразвуковую картину и представляет собой круглую или овальную солидную опухоль с правильными краями (рисунки 9 и 10). В небольшом проценте случаев могут также присутствовать акустические тени. Фибромы и фибротекомы могут иметь кистозные участки из-за кровоизлияния, отека или некроза в стромальной ткани. Результаты допплерографии различны, однако данные образования, как правило, имеют незначительный периферический кровоток.

Рисунок 9 - Однокамерное образование солидной структуры с ровными, четкими контурами, (категория O-RADS 4). Гистологическое заключение: фиброма яичника

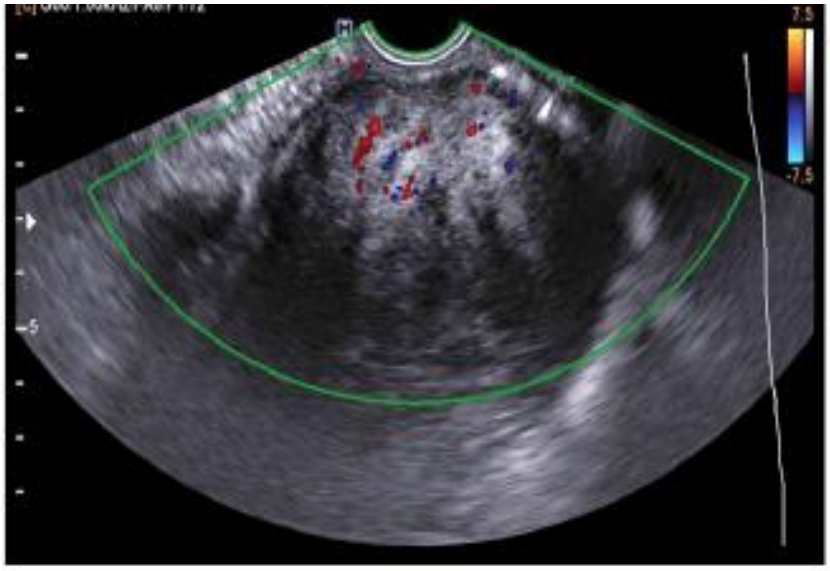

Рисунок 10 - Однокамерное образование солидной структуры с ровными, четкими контурами и локусами центрального кровотока в опухоли при ЦДК (3 балла) (категория O-RADS 4). Гистологическое заключение: фиброма яичника.

Всем пациенткам после проведения УЗИ в режиме серой шкалы и выделения групп низкого (группа 1), среднего и высокого (группа 2) риска по наличию злокачественного образования яичника производилось УЗИ с внутривенным контрастированием препаратом СОНОВЬЮ (SONOVUE) BRACCO SUISSE, SA (Швейцария).

Чувствительность (Se) КУУЗИ в прогнозировании злокачественности составила 90,9% (95% ДИ 85-95%), специфичность (Sp) − 92,5% (95% ДИ, 89-97%), LR+ − 6,0 (95% ДИ, 4,27–8,31) и LR− был равен 0,05 (95% ДИ, 0,001–0,08), PPV и NPV составили 85,7% и 95,4% соответственно, Acc – 0,92 (0,88-0,96), OR – 150,0 (ДИ, 76,5-294,0).

Для пациентов 1 группы (низкий риск злокачественности) было характерно накопление контраста в капсуле образования; солидные включения накапливали контрастный препарат в 12 (17,9%) случаях. Для больных 2 группы (средний и высокий риск злокачественности) была характерна выраженная смешанная периферическая и центральная васкуляризация образований у 20 пациенток (60,6%) при контрастном усилении.

С помощью построения кривой интенсивности накопления контраста во времени, основанной на оценке параметров TIC («Time-Intensity Curve»), были выявлены достоверные различия изучаемых параметров у пациенток 1 и 2 групп, $p \leq 0,01$ (рисунок 11 и таблица 9).

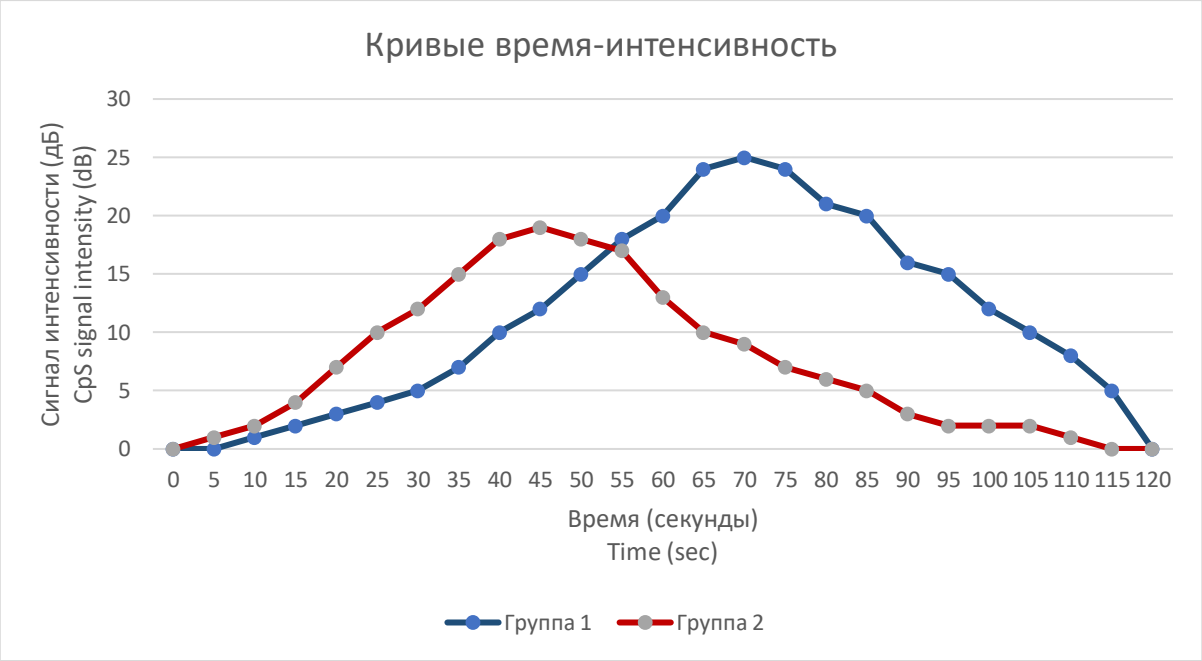

Рисунок 11 - Кривые время-интенсивность при использовании УЗИ с контрастным усилением

Таблица 9 - Параметры TIC «Time-Intensity Curve» - Кривые Время-Интенсивность

	AT (сек)	TTP (сек)	Imax (дБ)	Wash in (сек)	Wash out (сек)
1 группа	30±4,2	70±5,1	24,7 ± 4,2	80±3,9	90±6,8
2 группа	20±3,7	45±4,9	17,8 ± 3,3	50±4,4	59,8±7,3

*Условные обозначения: AT – arrival time (время от момента введения контрастного вещества до появления контрастирования), TTP – time-to-peak (время до пика интенсивности), Imax – maximal intensity (максимальная интенсивность), Wash in - накопление контрастного вещества, Wash out – вымывание контрастного вещества. $p \leq 0,01$.

Время начала накопления контрастного препарата варьировало от 23 до 45 секунд (SD - 30±4,2 сек) от начала введения у пациенток 1 группы и от 15 до 30 секунд (SD - 20±3,7 сек) у пациентов второй группы. У пациенток 2 группы отмечалось более быстрое накопление и интенсивное выведение

контрастного препарата. Максимальное накопление контраста образованиями регистрировалось в артериальной и венозных фазах: 40-100 секунд (SD - 70±5,1 сек) от начала введения у пациенток из 1 группы и от 30-60 секунд (SD - 45±4,9 сек) – из 2 группы. Вымывание контраста из очагов происходило в венозную фазу в промежутке времени от 60 до 120 секунд (SD - 90±6,8 сек) и от 55 до 80 секунд (SD – 59,8±7,3 сек) – из 2 группы. Наиболее раннее начало стадии выведения контраста (wash-out) было характерно для образований, имеющих среднюю и высокую степень риска злокачественности по классификации O-RADS (рисунки 12 и 13).

Стоит отметить, что у 13 пациенток (36,4%) 2 группы с O-RADS-4 при контрастировании контуры образований были четкими, при этом солидный компонент по данным УЗИ в В-режиме не окрашивался, а представлял собой неоднородную взвесь (гистологически: зрелые тератомы) (рисунок 14).

Также при использовании режима контрастного усиления визуализировались дополнительные структуры, не определяемые в режиме серой шкалы (например, дополнительная камера кисты). Гистологически данная опухоль представляла собой эндометриому (рисунок 15).

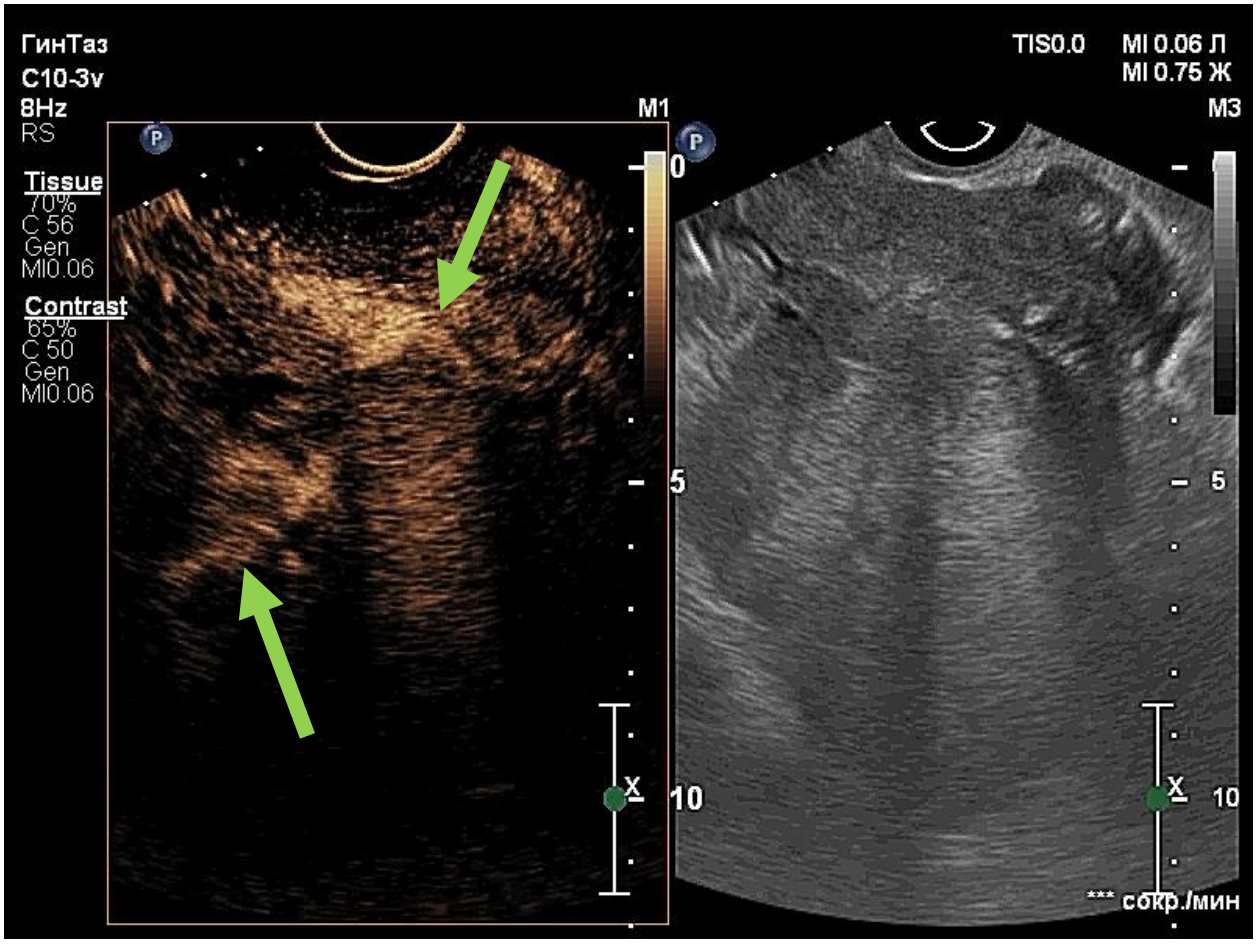

Рисунок 12 - Ультразвуковое изображение опухоли с неровным, четким контуром, солидной структурой при максимальном контрастировании (слева). УЗ-изображение опухоли в режиме серой шкалы (справа). При контрастировании опухоли отмечается выраженная центральная и смешанная периферическая васкуляризация (4 балла). Стрелками показаны зоны кровотока. – описание. Гистологическое заключение: аденокарцинома яичника. При исследовании опухолевых маркеров отмечалось повышение СА 125, НЕ4, индексов ROMA и RMI

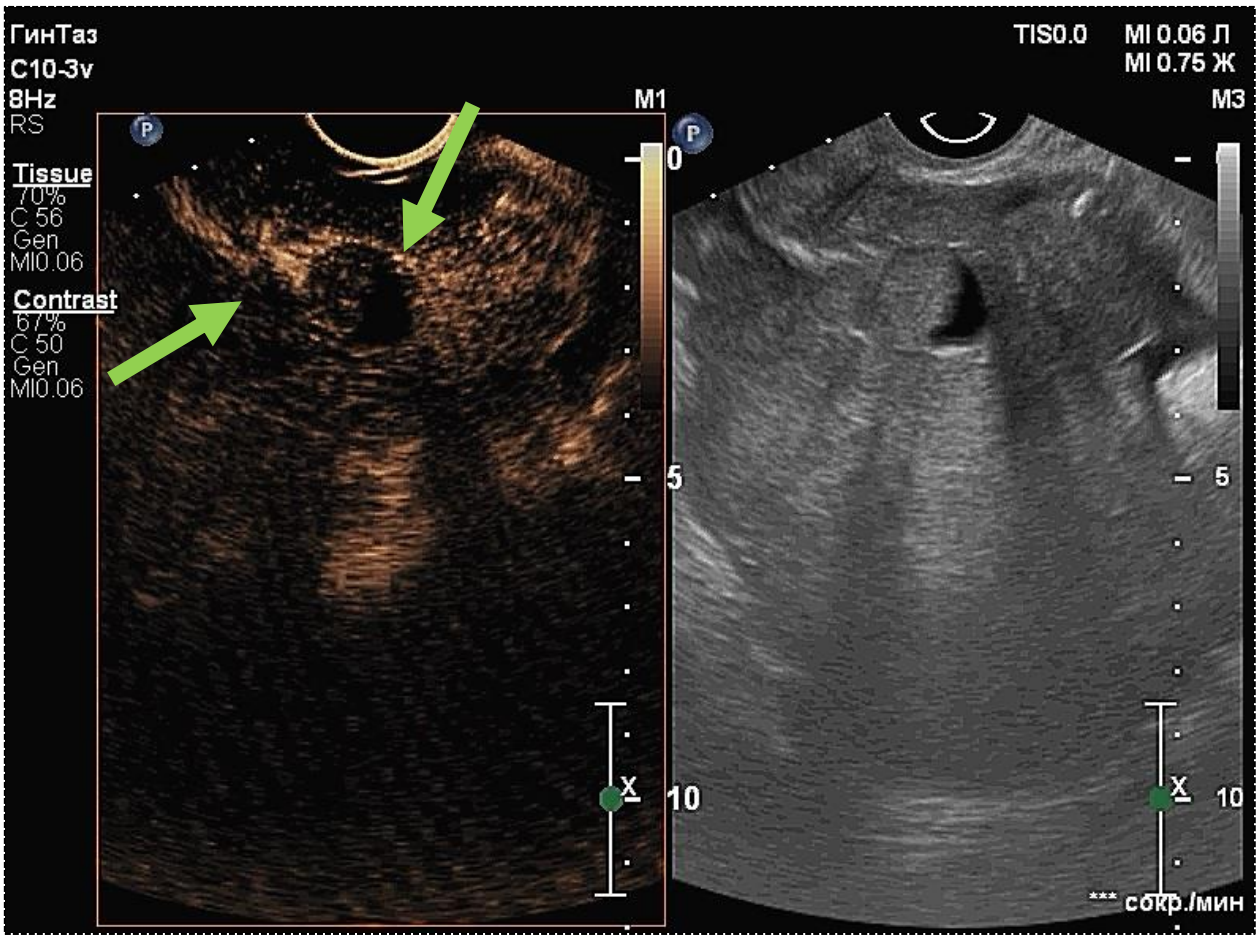

Рисунок 13 - УЗ-изображение вымывания контрастного препарата из опухоли яичника (слева), визуализация центрального кровотока опухоли. Стрелками показаны зоны наиболее интенсивного кровотока

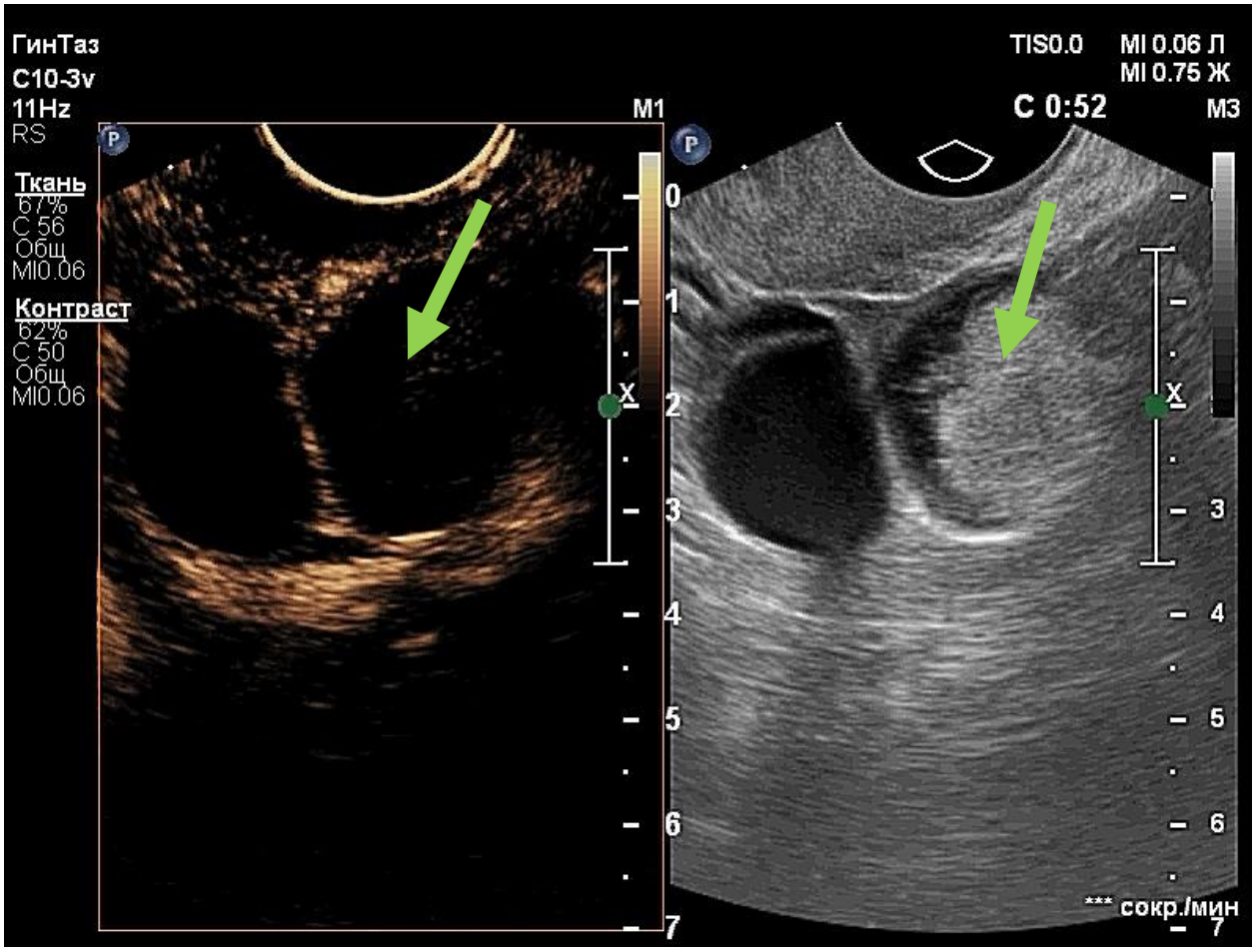

Рисунок 14 - Внутриопухолевая солидная структура, представленная на рисунке справа (показана стрелкой), при контрастном усилении не окрашивается, что позволяет предположить жидкостной характер компонента (O-RADS 4). При гистологическом исследовании данная опухоль представлена зрелой тератомой, содержащей жидкий жир и волосы

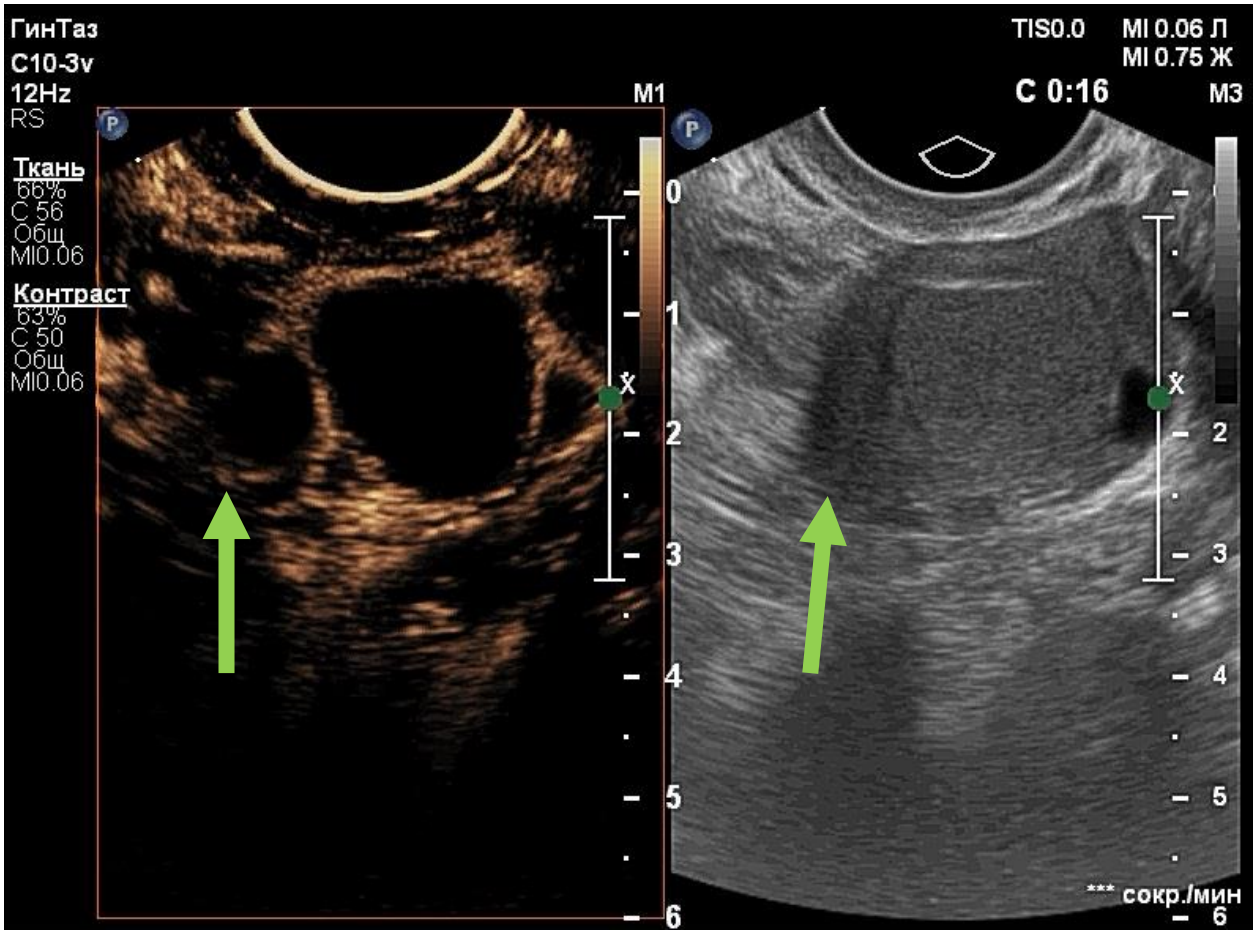

Рисунок 15 - В режиме контрастирования визуализируется вторая камера кисты (O-RADS 3). Гистологический тип - эндометриодная киста

Результаты ROC-анализа и расчета площади AUC представлены на рисунках 16 и 17. При ROC-анализе чувствительности и специфичности КУУЗИ – площадь под кривой AUC=0,895. При исследовании чувствительности и специфичности системы O-RADS площадь под кривой AUC=0,744 (значение p≤0,005).

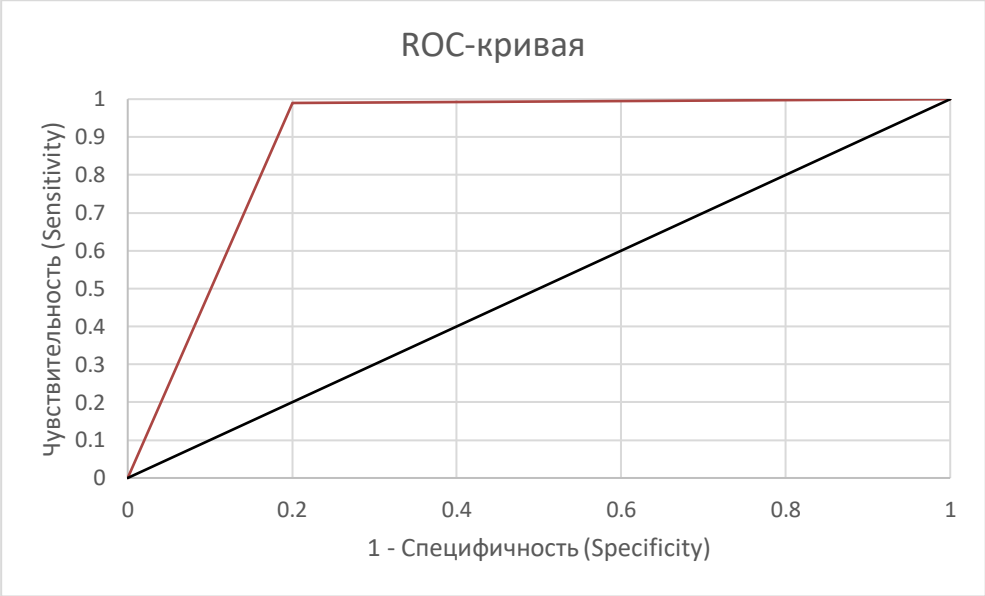

Рисунок 16 - ROC-анализ при оценке чувствительности и специфичности КУУЗИ. AUC=0,895

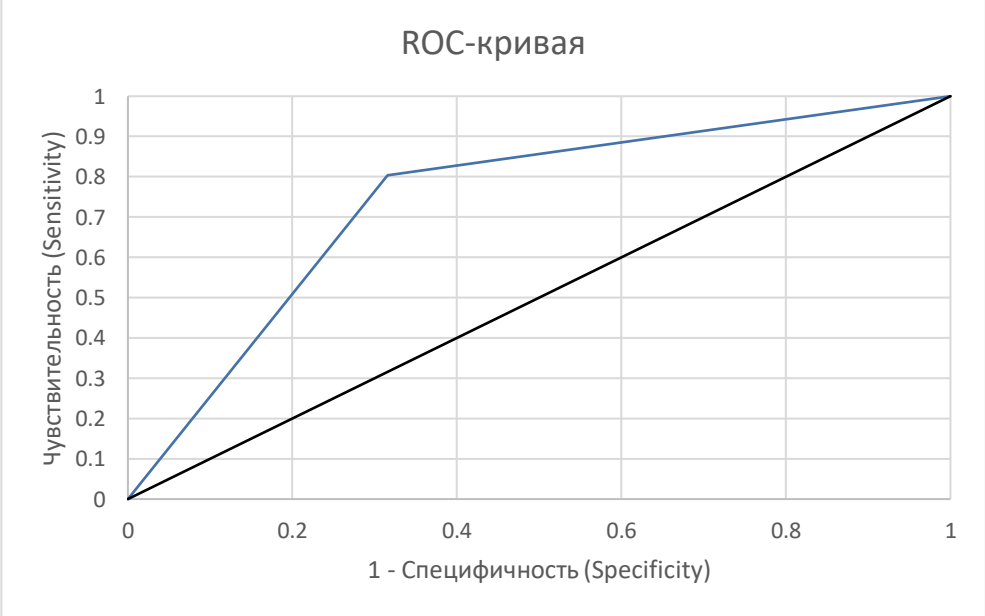

Рисунок 17 - ROC-анализ при оценке чувствительности и специфичности УЗИ в режиме серой шкалы с использованием системы O-RADS. AUC=0,744

Анализ ROC-кривых показал, что оба данных исследования являются высокочувствительными, однако показатели специфичности у контрастно-усиленного УЗИ выше.

Согласно экспертной шкале значений AUC, данные модели относятся к хорошему качеству (Таблица 10).

Таблица 10 - Экспертная шкала значений AUC

Интервал AUC	Качество модели
0,9-1,0	Отличное
0,8-0,9	Очень хорошее
0,7-0,8	Хорошее
0,6-0,7	Среднее
0,5-0,6	Неудовлетворительное

Клинический случай.

Пациентка Н. 33 лет в апреле 2020 года обратилась в гинекологическое отделение ГБУЗ ГКБ им. Д.Д. Плетнева по направлению из женской консультации с диагнозом: киста левого яичника, болевой синдром.

Из анамнеза: наследственность не отягощена. Хронических заболеваний не выявлено. Аллергический анамнез не отягощен.

Менструальная функция: Менархе с 13 лет. Менструации регулярные, обильные, болезненные. Менструальный цикл по 7 дней через 27-28 дней. Последняя менструация: 23.03.2020 года.

Половая функция: замужем. Брак первый. Начало половой жизни с 18 лет. Боли, дискомфорта, контактных выделений не было.

Репродуктивная функция: Беременностей не было. Контрацепция – прерванный половой акт.

Из перенесенных гинекологических заболеваний у пациентки - коагуляция эктопии шейки матки. В 2011 году произведена лапароскопическая резекция левого яичника по поводу дермоидной кисты, диагноз подтвержден

гистологически.

Общий осмотр: телосложение правильное, нормостенического типа. Рост 177 см. Вес 73 кг. ИМТ 23,3 кг/м2. Кожные покровы и видимые слизистые физиологической окраски, умеренной влажности. АД – 120/70 мм рт.ст. Пульс 72 уд/мин.

Из анамнеза данного заболевания известно, что пациентка регулярно посещает гинеколога, раз в год проходит профилактический осмотр. Пациентка планирует беременность. С февраля 2020 года отмечает жалобы на периодическую тянущую боль внизу живота, усиливающуюся накануне и во время менструации. При гинекологическом осмотре - оволосение по женскому типу, наружные половые органы развиты правильно. Шейка матки конической формы, слизистая бледно-розовая, наружный зев точечный. При бимануальном влагалищном исследовании в малом тазу тело матки не увеличено, плотное, безболезненное, подвижное. Правые придатки не увеличены, область их безболезненная. В области левых придатков определяется чувствительное, плотное, ограниченно подвижное образование размером до 5-6 см. Инфильтрации параметрия нет. Своды глубокие, безболезненные. Выделения из половых путей слизистые, светлые.

Результаты клинико-лабораторного обследования, включающего общий и биохимический анализы крови, гемостазиограмму, общий анализ мочи находились в пределах нормы. Концентрация β-ХГЧ в сыворотке крови составила <1 МЕ/мл.

По данным УЗИ органов малого таза - матка anteversio, -flexio с четкими, ровными контурами, размерами 52,2 х 45 х 57,4 мм. Стенки матки не утолщены, структура миометрия однородная. Полость матки не деформирована. М-эхо 14,5 мм, соответствует 2-ой фазе менструального цикла. В проекции левых придатков определяется округлое гипоэхогенное образование размерами 52 х 50 х 50 мм с четкими контурами, кровотоком по периферии и в центральных зонах с ИР=0,58, максимальной скоростью кровотока (Vmax) = 10 см/с. К образованию прилежит овоидное образование

размерами 21х15х17 мм, объемом (V) =2,85 мл. Правый яичник визуализируется, размерами 34х29,5х31 мм, V=16 мл, определяются единичные фолликулы до 5 мм. Свободной жидкости в малом тазу до 30-50 мл (см. рисунок 1, 1а).

По данным гастро- и колоноскопии – патологии не выявлено.

Анализ крови на онкомаркеры СА 125 – 51,20 Ед/мл (<35), СА 19-9 – 11,90 Ед/мл (<35), НЕ4 – 45,81 пмоль/л (пременопауза < 70 пмоль/л, постменопауза <140 пмоль/л).

Предметом интереса данного клинического случая является проведение дифференциальной диагностики новообразования яичника. Результаты предварительного обследования в рамках дифференциальной диагностики новообразования позволяют с наибольшей долей вероятности предположить следующий его характер: ЗНО яичника, рецидив дермоидной кисты яичника, фиброму яичника, миому матки с субсерозным ростом узла.

С целью исключения ЗНО яичника пациентке выполнено дообследование с применением УЗИ с внутривенным контрастным усилением. После пункции кубитальной вены введен катетер, через который произведена инфузия контрастного препарата Соновью (Bracco Imaging BV), разведенного в 10 мл 0,9% раствора натрия хлорида. В течение 102 секунд после внутривенного болюсного введения контрастного препарата в дозе 2,0 мл (в артериальную фазу) определяется стойкое контрастное усиление новообразования. Определен тип васкуляризации: существенная смешанная периферическая и центральная васкуляризация. По отношению к окружающим тканям вымывание замедленно до 2,5 минут (150 сек). Также при введении контрастного препарата отмечается контрастирование «ножки» образования, позволяющее предположить, что данное образование связано с маткой и является субсерозным миоматозным узлом на тонком основании.

Учитывая отсутствие убедительных клинико-инструментальных данных, свидетельствующих о злокачественной природе новообразования**,** было принято решение о выполнении лапароскопии в условиях гинекологического

отделения. Лапароскопию выполняли по традиционной методике. При ревизии органов брюшной полости и малого таза обнаружили: печень, сальник, видимые петли кишечника без видимой патологии. Спаечного процесса нет. В латеральных карманах без видимой патологии. Матка в размерах не увеличена, серозная оболочка бледно-розового цвета, гладкая, блестящая. В позади маточном пространстве – серозный выпот до 50 мл. Маточные трубы без видимой патологии. Правый яичник подпаян к заднему листу широкой связки, после мобилизации: в размерах несколько увеличен, содержит желтое тело диаметром 20 мм. Образование, определяющееся в области левых придатков, представляет собой миоматозный узел с субсерозным ростом диаметром до 6 см, на тонком основании, локализованном в области левой собственной связки яичника (рисунок 18). Питающая ножка узла и сам узел содержат сосуды диаметром до 0,5 см. Это объясняет выраженный кровоток в образовании по данным УЗИ с внутривенным контрастированием. При осмотре левого яичника – яичник уменьшен в размерах до 1,5 см (вследствие перенесенной ранее операции на яичнике), фолликулярный аппарат выражен слабо. Произведена коагуляция основания ножки миоматозного узла биполярным электродом, узел отсечен, эвакуирован морцеллированием в контейнере и отправлен на гистологическое исследование (рисунок 19).

По данным гистологического исследования – миома матки с низкой пролиферативной активностью.

Исследование экссудативной жидкости малого таза (цитологическое исследование) – атипических клеток не обнаружено.

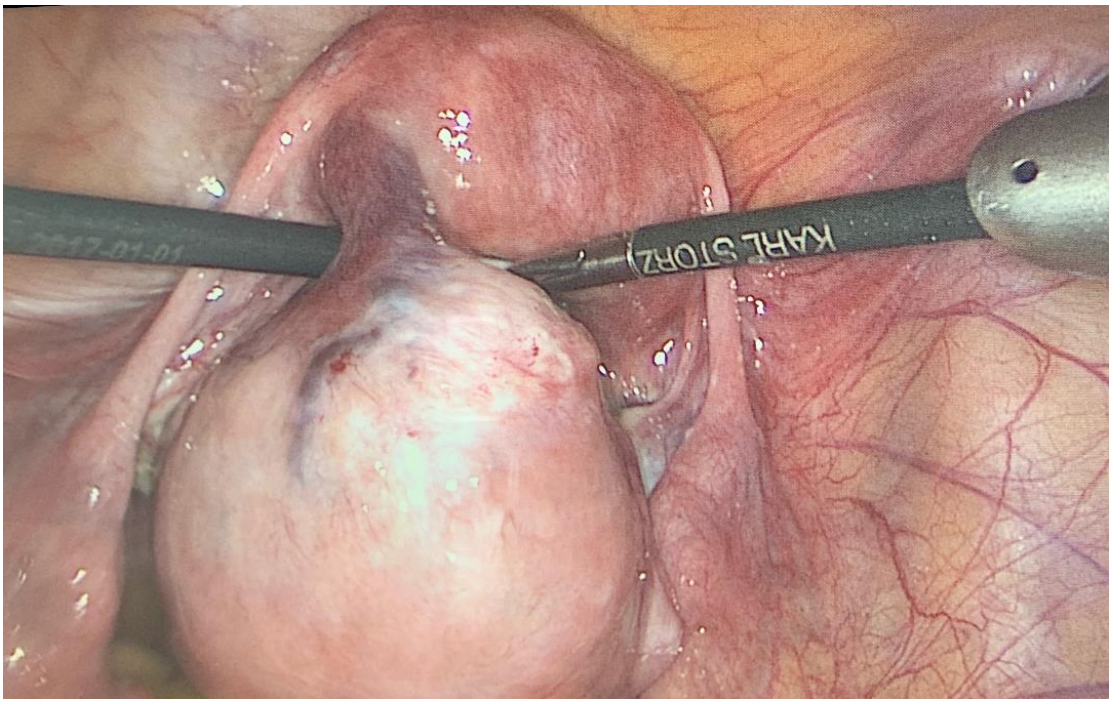

Рисунок 18 - Лапароскопическая картина (субсерозная миома матки с узким основанием)

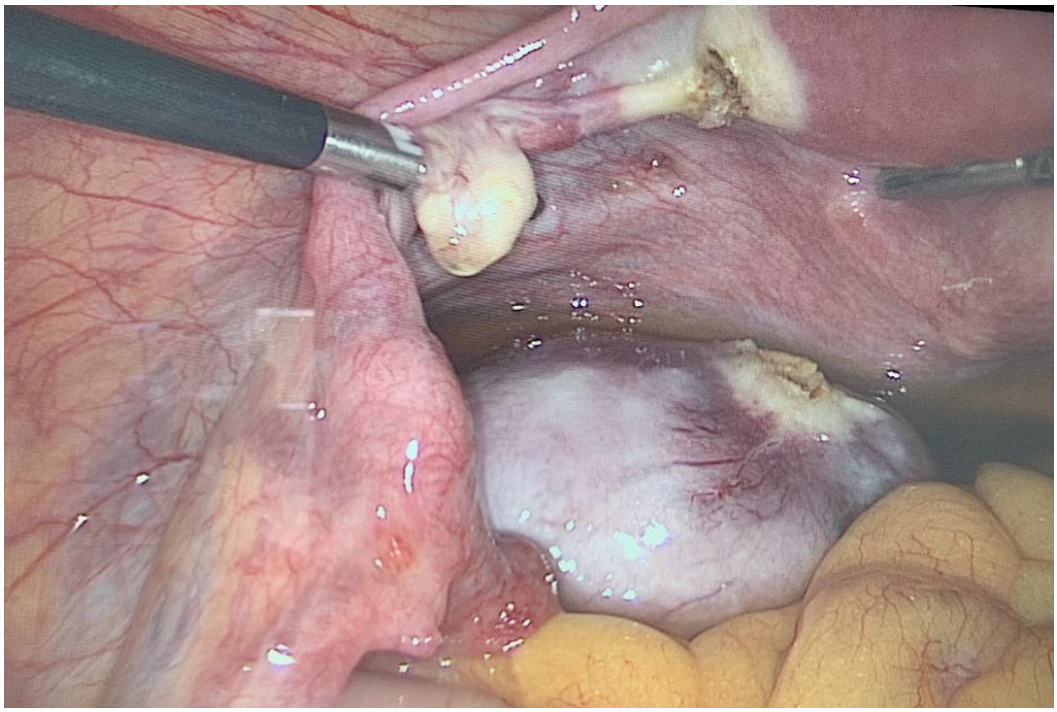

Рисунок 19 - Лапароскопическая картина (левый яичник, уменьшенный в размерах)

Послеоперационный период протекал без осложнений, проводилась антибактериальная, инфузионная, симптоматическая терапия. В удовлетворительном состоянии пациентка была выписана на 4-е сутки после операции под наблюдение гинеколога. Были даны рекомендации о контрацепции в течение 6 месяцев после оперативного лечения, ведении последующей беременности с ранних сроков под наблюдением акушера-гинеколога ввиду высокого риска акушерских осложнений.

Данный клинический случай продемонстрирован как свидетельство того, что в рутинной врачебной практике зачастую приходиться сталкиваться с неоднозначными клиническими задачами, при этом неверная (а иногда – шаблонная) интерпретация лечащим доктором результатов лабораторных и инструментальных методов исследования может привести к диагностической ошибке и, как следствие, выбору неверной тактики ведения больной. Данной пациентке МРТ органов малого таза не проводилось, так как определение повышенных уровней опухолевых маркеров на фоне наличия образования в области придатков матки уже служило достаточным показанием для направления пациентки на оперативное лечение. Зачастую проведение лапароскопии с возможностью получения гистологического материала оказывается проще и информативнее назначения дорогостоящего инструментального дообследования с длительного периодом ожидания, после получения результатов которого будет назначен тот же объем оперативного вмешательства.

Для оценки отдаленных результатов органосохраняющего лечения опухолей яичников были проанализированы данные 1195 пациенток, прооперированных в ГБУЗ «ГКБ им. Д.Д. Плетнева» ДЗМ по поводу доброкачественных образований яичников. Средний возраст пациенток составил 32,7±6,72 лет (M±S). Средний период послеоперационного наблюдения составил 3,24±0,36 года. Средний период предоперационного наблюдения за женщинами с новообразованием яичника составил 2,43±0,31

года. Основными жалобами, предъявляемыми пациентками в предоперационном периоде, являлись аномальные маточные кровотечения - 221 (18,5%), тазовая боль - 354 (29,6%), дисменорея - 209 (17,5%), диспареуния - 98 (8,2%) и бесплодие - 198 (16,6%). Распределение пациенток по возрастным категориям с жалобами на бесплодие представлены в таблице 11. 115 пациенток (9,6%) жалоб не предъявляли, а образования яичников были выявлены при профилактическом осмотре.

Таблица 11 - Наличие бесплодия до операции

Возраст (лет)	Бесплодие до операции	Перенесенные ранее операции на яичниках
18-26	18 (7,73%)	22 (9,44%)
27-35	87 (16,14%)	80 (14,84%)
36-40	93 (22,0%)	61 (14,42%)

В большинстве наблюдений образования яичников были односторонними - 736 (61,5%). Двусторонний характер поражения был у 460 (38,5%) пациенток.

Средний диаметр кист яичников составил от 23 до 86 мм (в среднем – 52,3 ± 0,3 мм). По типу проведенного оперативного лечения преобладала резекция яичника, особенно в группе 27-35 лет – 341 (62,3%) (см. таблица 12).

Распределение ретенционных образований и опухолей по гистологическому типу представлено в таблице 13.

В структуре заболеваемости во всех возрастных группах преобладали эндометриоидные кисты яичников: в I группе 109 (46,6%) случаев, во II – 276 (51,2%), в III – 196 (46,3%). От 10,7 до 13,9% во всех группах приходилось на серозные цистаденомы. 7,25–9,93% приходилось на функциональные кисты и кисты желтого тела.

Таблица 12 - Типы проведенного оперативного вмешательства

Возраст (лет)	Односторонняя цистэктомия	Резекция одного яичника	Резекция яичников с 2х сторон	Двухсторонняя цистэктомия	Односторонняя аднексэктомия	Операция на яичниках в сочетании с тубэктомией
18-26	80 (34,3%)	151 (64,8%)	29 (19,2%)	10 (12,5%)	2 (0,86%)	0
27-35	169 (31,6%)	341 (62,3%)	67 (19,6%)	27 (16,0%)	29 (5,4%)	5 (0,93%)
36-40	105 (24,8%)	266 (62,9%)	60 (22,6%)	20 (19,1%)	52 (12,3%)	18 (4,26%)

Показания к удалению фолликулярных кист были только у пациенток, имеющих симптомы (отсутствие эффекта от консервативной терапии в течение 3 и более месяцев, рецидивирующий характер образований, а также ошибки интерпретации данных дооперационного обследования).

Объем операции зависел от уровня онкомаркеров СА 125 и СА 19-9, наличия сочетанной патологии органов малого таза: наружного генитального эндометриоза, параовариальной кисты, интраоперационно выявленных изменений второго яичника, двусторонней локализации новообразований яичников, спаечного процесса в малом тазу. Достоверно чаще ($p<0,0001$) во всех возрастных периодах выполняли органосохраняющие оперативные вмешательства на яичниках — цистэктомии и резекции.

Таблица 13 - Морфологическая характеристика новообразований яичников

Гистологический тип	Группы		
	18-26 лет (n=233)	27-35 лет (n=539)	36-40 лет (n=423)
Дермоидная киста (зрелая тератома) 9080/0	51 (21,8%)	78 (14,47%)	39 (9,22%)
Эндометриоидная киста (эндометриома)	109 (46,6%)	276 (51,2%)	196 (46,3%)
Серозная цистаденома 8441/0	25 (10,7%)	62 (11,5%)	59 (13,9%)
Муцинозная цистаденома 8470/0	7 (3,0%)	18 (3,34%)	19 (4,5%)
Пограничная опухоль 8313/1	1 (0,43%)	4 (0,74%)	9 (2,1%)
Текома 8600/0	-	1 (0,19%)	2 (0,47%)
Струма яичника, доброкачественная (монодермальная тератома) 9090/0	-	1 (0,19%)	-
Киста желтого тела	11 (4,7%)	40 (7,42%)	37 (8,75%)
Функциональные и простые кисты яичника	17 (7,26%)	41 (7,61%)	42 (9,93%)
Злокачественная опухоль яичника 8460/3, 8461/3	1 (0,43%)	1 (0,19%)	3 (0,71%)
Фиброма яичника 8810/0	5 (2,14%)	8 (1,48%)	8 (1,90%)
Сочетанные доброкачественные новообразования (Д+Э, Ц+Э, Ц+Д)	7 (3,00%)	10 (1,86%)	9 (2,1%)

*Примечание. Д – дермоидная киста, Э – эндометриодная киста, Ц – цистаденома.

Нами была оценена динамика уровня АМГ в зависимости от гистологического типа и размера опухоли (рисунок 20).

При образованиях яичников диаметром 5 см и более отмечалось статистически значимое снижение АМГ с 3,87 ± 3,02 нг/мл до операции до 1,05 ± 1,98 нг/мл через 3 месяца после операции (p = 0,002). Для образований

размером менее 5 см было характерно снижение АМГ с 4,02 ± 3,41 до 1,60 ± 3,10 нг/мл (p = 0,193).

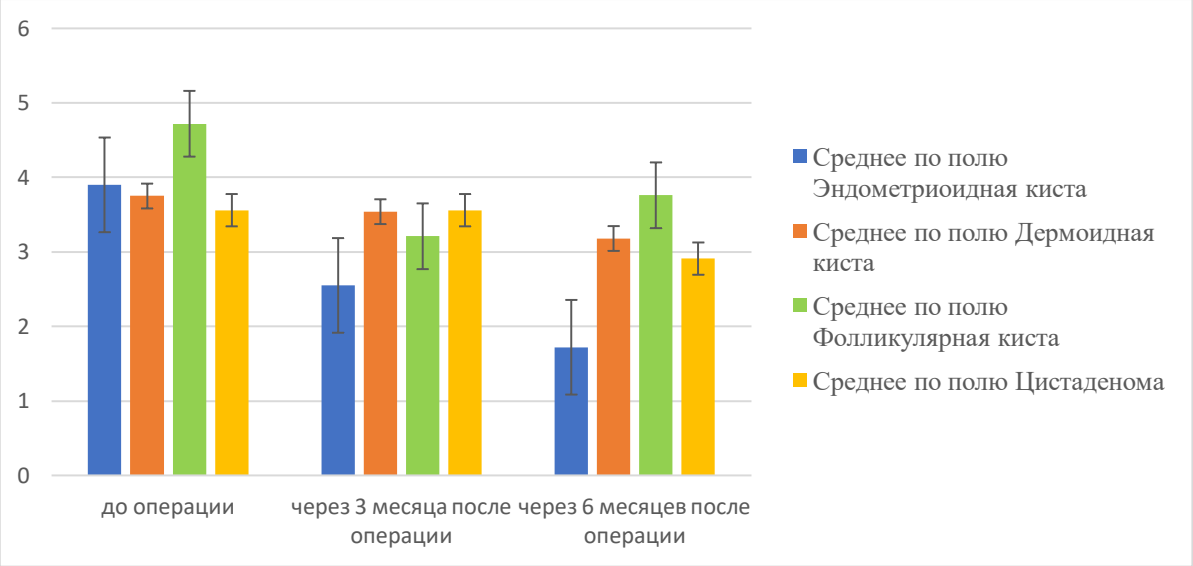

Рисунок 20 - Средние показатели АМГ в зависимости от гистологического типа новообразования яичника до операции, через 3 и 6 месяцев после операции

После проведенного оперативного вмешательства оценивались репродуктивные исходы у пациенток, заинтересованных в беременности. Самые высокие показатели наступления самопроизвольной беременности были зарегистрированы в I группе (18–26 лет) – в течение 1 года беременность наступала в 30,9% случаев и завершилась родами, независимо от гистологического типа опухоли (P=0,012). Во II группе (27–35 лет) беременность наступала в течение 12–15 месяцев, закончилась родами в 22,4% случаев (P=0,023). В III группе (36-40 лет) наблюдались самые низкие показатели самопроизвольной беременности в течение 12–15 месяцев – 19,6% (P=0,018). Самые высокие показатели бесплодия и применение ВРТ отмечались в III группе у участниц в возрасте 36-45 лет (7,6%), при этом каждая 3 пациентка в данной подгруппе была оперирована по поводу наличия новообразования яичника и бесплодия (40,3%). Данные репродуктивной функции после перенесенных оперативных вмешательств представлены в таблице 14.

Таблица 14 - Репродуктивные исходы

	Самопроизвольная беременность, закончившаяся срочными родами				Беременность с абортивным исходом, включая неразвивающуюся беременность				Эктопическая беременность	Беременность, наступившая в результате ВРТ	Пациентки, не планирующие беременность
	6-12 мес	Через 1 год	Через 2 года	Через 3 года	До 12 недель	12-22 недели	22-34 недели	Свыше 35 недель			
I группа (18-26 лет) n=233	58 (24,9%)	72 (30,9%)	27 (11,6%)	32 (13,7%)	6 (2,6%)	2 (0,86%)	0 (0%)	0 (0%)	12 (5,2%)	8 (3,4%)	16 (6,9%)
II группа (27-35 лет) n=539	89 (16,5%)	121 (22,4%)	143 (26,5%)	89 (16,5%)	23 (4,3%)	12 (2,2%)	6 (1,1%)	2 (0,4%)	18 (3,3%)	13 (2,4%)	23 (4,3%)
III группа (36-40 лет) n=423	102 (24,1%)	83 (19,6%)	82 (19,4%)	43 (10,2%)	38 (9,0%)	9 (2,1%)	4 (0,9%)	3 (0,7%)	16 (3,8%)	32 (7,6%)	11 (2,6%)

В послеоперационном периоде восстановление фертильности у женщин осуществляли как в естественном цикле, так и методами ВРТ.

Далее оценивались исходы ВРТ у пациенток с бесплодием в возрасте 20-35 лет после перенесенного оперативного лечения на яичниках (n=56). Данная группа была разделена на 2 подгруппы: в 1 подгруппу вошли 29 пациенток, перенесших одностороннюю операцию на яичнике, во 2 подгруппу вошли 27 пациенток после двустороннего вмешательства на яичниках. В 1 подгруппе оперативные вмешательства по поводу эндометриоидных кист были выполнены у 11 пациенток, во 2 подгруппе – у 17 пациенток.

Средний возраст пациенток составил 32,7± 2,19 и 32,6 ± 2,83 лет, уровень АМГ 0,72 ± 0,28 и 0,53 ± 0,26 нг/мл соответственно для 1 и 2 подгрупп.

В 1 подгруппе у 10 пациенток (34,48% от общего числа в данной группе) беременность не наступила, у 17 была установлена клиническая беременность (58,62%). У одной пациентки произошел самопроизвольный выкидыш в сроке 6 недель. Среди исходов наблюдалось 2 преждевременных родов, 7 срочных родов через естественные родовые пути, 5 оперативных родов путем операции кесарево сечение, у 2 пациенток исходы беременности неизвестны ввиду утраты с ними связи. В группе двустороннего вмешательства на яичниках у 8 пациенток беременность не наступила (29,63% от общего числа в данной группе), у 3 пациенток наблюдалась биохимическая беременность, у 16 была диагностирована клиническая беременность (59,26%). Среди исходов наблюдались 1 преждевременные роды, 10 срочных родов через естественные родовые пути, 5 оперативных родов путем операции кесарево сечение.

На основании данных, полученных в ходе нашего исследования, сформирован алгоритм диагностики опухолей яичников у женщин репродуктивного возраста (см. рисунок 21).

Анализируя данные проведенного исследования, можно утверждать, что несмотря на наличие множества высокоинформативных методов дифференциальной диагностики опухолей яичников, проблема их рационального применения требует дальнейшего обсуждения.

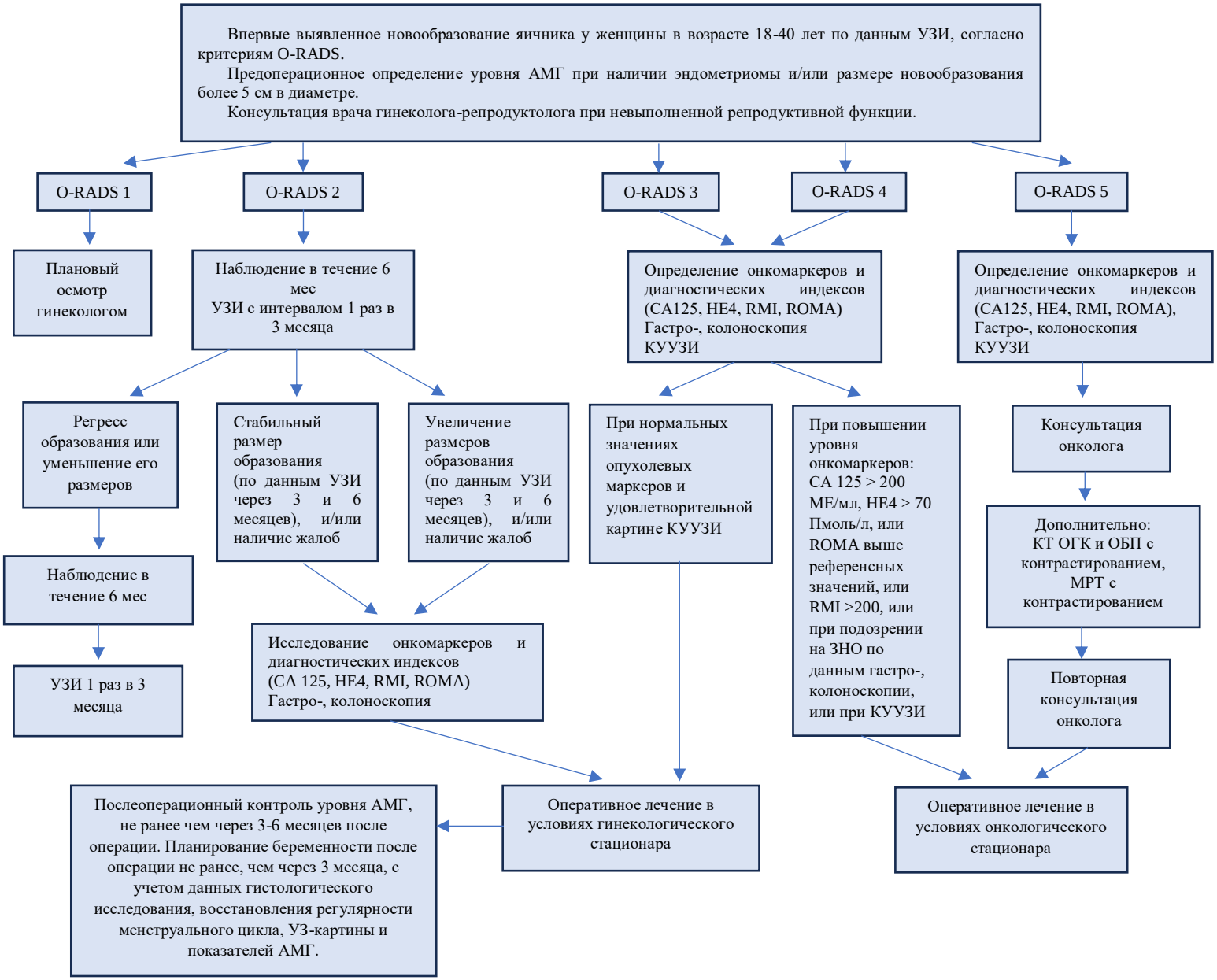

Рисунок 21 - Алгоритм диагностики опухолей яичников у женщин репродуктивного возраста

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.

Проблема раннего выявления опухолей яичников связана с отсутствием четкого понимания патогенеза опухолевого роста. Патогенез образования опухоли складывается из множества звеньев, которые приводят к гиперплазии и пролиферации клеток [99, 112]. К причинам возникновения опухоли относят нарушения гормональной, нейроэндокринной и генетической систем. По данным мировой литературы, наследственными формами рака яичников страдают только 5-10% больных [131].

Несмотря на то, что открыто и изучено множество маркеров и генов, отвечающих за развитие опухолевого процесса, применение их в рутинной клинической практике в настоящее время не представляется возможным. Исследование генов BRCA-1 и BRCA-2 проводится только при наличии в анамнезе у пациентки близких родственников с выявленным раком молочной железы, яичников, желудка, поджелудочной железы, наследственным колоректальным раком, синдромом Линча и не входит в обязательный перечень обследования.

Согласно данным изученной литературы, у пациенток репродуктивного возраста новообразования яичников преимущественно представлены доброкачественными опухолями и функциональными образованиями [14]. По данным проведенного исследования 14-15% пациенток уже имели в анамнезе перенесенные оперативные вмешательства на яичниках, в связи с чем необходимо выделить группу, в которой требуются оперативное лечение, и группу, в которой требуется динамическое наблюдение.

Детальный сбор анамнеза показал, что новообразования яичников не обладают характерной клинической картиной, но появившиеся жалобы заставляют пациенток обратиться к гинекологу для идентификации их первопричины. Более сложную проблему представляют кистозные образования яичников, персистирующие более 3-4 месяцев. С одной стороны, данная ситуация позволяет предположить наличие истинной опухоли яичника, с другой — не исключена возможность длительного сохранения

ретенционного образования. Так, J. Xu и соавт. приводят данные о кисте, регрессировавшей через 2,5 года после обнаружения [143]. Большинство авторов, учитывая возможность спонтанной регрессии функциональных кист яичников, подчеркивают важность динамического наблюдения. По данным нашего исследования, среднее время наблюдения за впервые выявленным новообразованием яичника составляет 2-3 года, что, по нашему мнению, недопустимо, так как истинная опухоль яичника имеет характерные УЗ-признаки, в связи с чем ее дифференциальная диагностика с функциональным образованием должна осуществляться в гораздо более короткие сроки.

При анализе женской популяции обнаружено, что в структуре новообразований яичников преобладают эндометриоидные кисты яичников, на долю которых приходится 51,2% всех новообразований у женщин в возрастной группе 27-35 лет, при этом порядка 16% из них имеют бесплодие, а 23% в этой возрастной группе пока не планировали беременность. «Отложенное» материнство способствует прогрессированию эндометриоза, наличие которого нарушает физиологические процессы оплодотворения, что является причиной ненаступления беременности. К 35 годам растут показатели беременностей с абортивным исходом в сроке до 12 недель – с 2,6% до 9,0%. Также увеличиваются показатели беременностей, наступивших в результате ВРТ, в группе 36-40 лет – 7,6%. В большинстве случаев подобное снижение репродуктивного потенциала объясняется снижением овариального резерва после перенесенных операций на яичниках. При образованиях яичников диаметром 5 см и более, вне зависимости от гистологического типа опухоли, отмечалось статистически значимое снижение АМГ с 3,87 ± 3,02 нг/мл до операции до 1,05 ± 1,98 нг/мл через 3 месяца после операции ($p = 0,002$). По данным нашего исследования, частота наступления эктопической беременности после перенесенных операций на яичниках в разных возрастных группах составила 3-5%.

В настоящем исследовании все пациентки перенесли оперативное вмешательство на одном или двух яичниках. Что касается объема

оперативного вмешательства, в ретроспективной группе преобладала резекция яичника (60% случаев (n=758)), а цистэктомия была проведена 30% пациенток (n=354). В большинстве случаев операция выполнялась по стандартной методике с механической энуклеацией капсулы кисты и последующей биполярной коагуляцией ложа [56, 143]. Монополярный метод гемостаза не использовался. Наложение лигатур для восстановления целостности яичника использовалось при энуклеации новообразований большого размера - более 10 см (n=6).

Учитывая тот факт, что любое оперативное вмешательство при новообразованиях яичников опосредованно приводит к снижению овариального резерва и повышает риск бесплодия вследствие травматизации здоровой ткани и нарушения кровообращения яичника, оперативное пособие у пациенток репродуктивного возраста по поводу доброкачественной опухоли яичника должно проводиться максимально бережно путем выполнения энуклеации капсулы образования в пределах здоровой ткани с сохранением последней, минимизирования коагуляции. В данном контексте особую важность приобретает точное определение характеристики, кровотока и локализации опухоли в яичнике, подбор методов достижения оптимального гемостаза (биполярная коагуляция, CO_2-лазер, аргоноплазменная коагуляция, ультразвуковая энергия, ушивание яичника).

С целью предоперационной диагностики опухолей яичников предложено множество диагностических методов, включающих лабораторные (опухолевые маркеры) и инструментальные (УЗИ, КТ, МРТ) методы.

По данным нашего исследования, чувствительность определения сывороточного уровня опухолевого маркера СА 125 составила 76,6% (95% ДИ, 72-80%), а специфичность – 75,7% (95% ДИ, 71-80%), AUC=0,78. Мы согласны с выводами V. Dochez и соавторов в том, что исследование одного онкомаркера СА 125 малоэффективно для диагностики ЗНО яичников [69]. Однако, по данным некоторых авторов, чувствительность анализа на СА 125 зависит от стадии заболевания и гистологической структуры опухоли и

варьирует от 50 до 95 % [78]. На ранних стадиях рака яичников чувствительность метода составляет всего 50 %, при более поздних (II–IV) - возрастает до 96 % [104]. Принимая во внимание полученные результаты, опухолевый маркер CA 125 не может применяться в рамках скрининга. В качестве скрининговых тест должны рассматриваться тесты, имеющие чувствительность и специфичность 80% и 95% соответственно и более [15].

Изолированное исследование опухолевого маркера HE4 имеет лучшие показатели чувствительности (86,5% (95% ДИ, 82-90%)) и специфичности (82,5% (95% ДИ, 78-86%)), AUC=0,89 в сравнении с CA 125, однако последние также не позволяют его применять в качестве скринингового теста.

Стоит отметить, что в качестве дифференциальной диагностики доброкачественных опухолей яичников онкомаркеры CA 125 и HE4 имеют крайне низкую прогностическую ценность [75, 78, 85]. Тем не менее, в нашем исследовании продемонстрировано, что сочетанный анализ опухолевых маркеров CA 125 и HE4 сопровождается повышением чувствительности и специфичности до 92,3% (95% ДИ, 88-96%) и 91,8% (95% ДИ, 77-96%) соответственно и уменьшением количества ложноотрицательных результатов при выявлении ЗНО яичника (AUC=0,94, $p<0,01$), что согласуется с данными V. Dochez и соавторов [69]. В то же время, по данным M. Lycke и соавторов, онкомаркер CA 125 превосходит по эффективности HE4 в диагностике ЗНО, а определение HE4 больше подходит для диагностики доброкачественных новообразований [94].

Анализ полученных нами данных позволил установить невысокую информативность определения онкомаркеров в дифференциальной диагностике доброкачественных новообразований яичников. Онкомаркеры позволяют лишь заподозрить злокачественный характер опухоли, выявленной по данным инструментальных методов исследования.

Многочисленные авторы продолжают изучать диагностические индексы ROMA и RMI в качестве инструментов для определения потенциала

злокачественности опухоли яичника [65, 69, 75]. При сравнении индексов ROMA и RMI отмечены эквивалентные показатели чувствительности и специфичности и диагностической эффективности (ROMA – Se - 87,1% (95% ДИ, 82-91%), Sp - 80,9% (95% ДИ, 76-93%), AUC=0,84 и RMI - Se - 79,4% (95% ДИ, 75-83%), Sp - 86,4% (95% ДИ, 82-91%), AUC=0,85 соответственно). Эти данные согласуются с данными F. Moro и соавторов, свидетельствующими о повышении чувствительности и специфичности диагностических алгоритмов при комбинированном использовании УЗИ органов малого таза и определения опухолевых маркеров [104]. В частности, применение УЗИ достоверно увеличивает диагностическую эффективность RMI ($p \leq 0,05$). По нашим данным, определение указанных индексов малоинформативно при дифференциальной диагностике доброкачественных опухолей яичников.

В настоящее время УЗИ остается методом дифференциальной диагностики различных новообразований яичников первой линии. Помимо его очевидных преимуществ, данный метод имеет один недостаток, который является «камнем преткновения» в оценке достоверности результатов исследования – высокая оператор-зависимость. Субъективность исследования не позволяет точно определить диагностическую ценность данного метода: его чувствительность при диагностике доброкачественных новообразований яичников, по данным разных авторов, составляет от 35% до 88% [17, 60, 86]. В связи с этим значительное количество современных научных исследований посвящено повышению объективности УЗ-диагностики. Разработаны многочисленные диагностические модели, основанные на оценке УЗ-изображения, в частности, модель O-RADS, изучению которой, в том числе, посвящено наше исследование.

Применение в нашей работе стратификационной системы O-RADS показало высокую эффективность последней в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных новообразований яичника ввиду высоких показателей специфичности при сохранении показателей

чувствительности. По данным многочисленных авторов, система O-RADS имеет высокую эффективность при анализе риска злокачественности новообразования яичника по сравнению с МРТ [43, 55], однако необходимо учитывать тот факт, что за основу были приняты показатели среднего популяционного риска в зависимости от возраста (без симптомов, в отсутствие BRCA мутаций) [55]. Согласно данным разработчиков системы O-RADS, данная модель должна использоваться для пациенток со «средним риском» злокачественности. Повышение ценности системы O-RADS в диагностике рака яичников, имеющего невысокую распространенность, но являющегося смертельным заболеванием, происходит за счет увеличения чувствительности, а не специфичности [43, 138]. В ходе исследования мы столкнулись с трудностями в интерпретации УЗ-изображений жировых и солидных компонентов новообразований, на основании чего мы заключили, что при неоднозначной трактовке характера новообразований, соответствующих O-RADS 4-5, необходимо проведение экспертного УЗИ, а также применение дополнительных методов исследования, таких как КУУЗИ и МРТ.

Метод КУУЗИ основан на взаимодействии между эхо-контрастным веществом и ультразвуковой системой со специальным программным обеспечением. Контрастное вещество состоит из микропузырьков, стабилизированных мембраной, которая позволяет им сохраняться в кровотоке не менее 4-5 минут. Микропузырьки усиливают ультразвуковой сигнал, поступающий от крови. Размер микропузырьков, примерно соответствующий размеру эритроцитов, позволяет им проходить через альвеолярно-капиллярный барьер и достигать системы кровообращения, не проникая через эндотелиальный барьер даже при внутривенном введении, в связи с чем их можно рассматривать как контрастное вещество «кровяного депо» [132, 141].

Применение специальных алгоритмов при низком акустическом давлении для визуализации контрастных веществ позволило разработать ультразвуковые методики для исследования микро- и макроваскуляризации

паренхиматозных тканей и патологических образований, а также крупных сосудов [83].

Данные различных авторов [122, 144] показали, что применение контрастного вещества улучшает четкость допплеровского сигнала и помогает идентифицировать васкуляризированные области опухоли. Было также обнаружено, что ЗНО содержат значительно большее количество идентифицируемых сосудов, чем доброкачественные опухоли, до и после введения контрастного препарата.

Ранее опубликованный мета-анализ, включающий 103 статьи, выявил, что чувствительность и специфичность УЗИ с контрастным усилением в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных опухолей яичников составляет 93% (95% доверительный интервал, 89-96%) и 95% (95% ДИ, 92-96%) соответственно [97, 141]. Последовательное использование УЗИ в режиме серой шкалы, допплеровского исследования и УЗИ с контрастным усилением существенно повышает чувствительность и специфичность данного метода в диагностике опухолей яичников (0,95, 0,96 и 0,99 соответственно) [94, 140], что нашло подтверждение и в настоящем исследовании.

В частности, установлено, что ЗНО характеризуются значительно более высокой пиковой интенсивностью контрастного усиления и значительно более коротким временем пикового усиления (TTP), чем доброкачественные опухоли. Эти явления могут быть связаны с высокоскоростным потоком через артериовенозные шунты, которые типичны для злокачественной неоваскуляризации, при которой уменьшается время поступления контрастного вещества [122].

Основным ограничением данного исследования является относительно небольшое количество проанализированных наблюдений, хотя этого числа, по-видимому, достаточно, чтобы предоставить важные предварительные доказательства потенциальной ценности анализа кривой времени/интенсивности при изучении поражений яичников. Однако,

существуют ограничения в отношении использования КУУЗИ, который обычно не используется в клинической практике: примерно 60% ультразвуковых аппаратов в России не имеют программного обеспечения, необходимого для проведения контрастных исследований [13]. Помимо этого, к ограничениям данного метода стоит отнести отсутствие алгоритмов и руководств (рекомендаций) на русском языке. Также исследования такого типа требуют проведения квалифицированным, опытным специалистом. Стоит отметить, что параметры контрастного усиления зависят от морфологических критериев и характеристик васкуляризации опухоли, наблюдаемых при допплеровских исследованиях, поэтому эти параметры должны быть интегрированы в анализ.

В данном исследовании показано, что применение КУУЗИ обеспечило дополнительную визуализацию строения опухоли (наличия перегородок в опухоли, солидного компонента, неоднородного содержимого и кровотока в опухоли) по сравнению с данными, полученными при ультрасонографии в режиме серой шкалы, у 88% пациентов.

В данном исследовании не проводилось оценки сравнительной эффективности КУУЗИ и МРТ, поскольку МРТ не является методом первой линии в диагностике опухолей яичников, а применяется, как правило, для уточнения характеристик образования после ультразвуковой диагностики. Назначение КУУЗИ не исключает последующее проведение МРТ, однако в будущем может позволить сузить показания к проведению МРТ, значительными ограничениями использования которого служат высокая стоимость, невозможность проведения при наличии ожирения (более 120 кг), кардиостимулятора, металлических имплантатов, кохлеарных имплантатов, инсулиновых помп, клаустрофобии, а также затруднения при исследовании тяжелых больных и детей (обеспечение неподвижного положения, проведение ИВЛ), и т.д.

«Идеальный» интервал и продолжительность наблюдения за впервые выявленными новообразованиями яичников в отечественных и

международных клинических рекомендациях не определены [54]. Разработчики системы O-RADS рекомендуют динамически наблюдать пациенток с новообразованиями яичника, трактуемыми как O-RADS 2, в течение 8-12 месяцев с контрольным УЗИ по истечению данного срока [55]. Наблюдение рекомендуется, когда структура новообразования яичника при УЗИ предполагает доброкачественное заболевание или когда структура новообразования не определена, но есть причины избегать хирургического вмешательства [129]. Наблюдение за пациенткой, не имеющей симптомов, может быть оправдано, когда имеется нормальный уровень СА 125 и отсутствует подозрение на ЗНО яичника по результатам УЗИ. По данным ранее проведенного исследования, ЗНО и пограничные новообразования демонстрировали рост через 7 месяцев наблюдения [129]. Некоторые эксперты рекомендуют ограничить время наблюдения «стабильных» новообразований без солидного компонента до 1 года, а «стабильных» новообразований с солидным компонентом - до 2 лет [109, 129].

При обнаружении новообразования яичника мы рекомендуем всем пациенткам проведить УЗИ с оценкой изображения по системе O-RADS. При интерпретации изображения как O-RADS 0 и O-RADS 1 – структуру яичника считать нормальной и решать вопрос о необходимости повторного УЗИ по усмотрению лечащего врача; исследование уровней опухолевых маркеров не рекомендуется. При трактовке УЗ-изображения как O-RADS 2 рекомендуется наблюдение в течение 6 месяцев с контрольным УЗИ с периодичностью 1 раз в 3 месяца; определение уровня опухолевых маркеров не рекомендуется. При наличии жалоб по истечении 6 месяцев рекомендуется проведение лапароскопии в условиях гинекологического отделения. При O-RADS 3 целесообразно определение уровня опухолевых маркеров, таких как СА 125, HE4, расчет индексов ROMA и RMI и оперативное лечение в условиях гинекологического стационара. При констатации O-RADS 4 и O-RADS 5 наблюдение за пациентами недопустимо, обязательна консультация врача онколога-гинеколога и решение вопроса об оперативном лечении в

онкологическом стационаре. В качестве дополнительных методов обследования необходимо исследовать уровень онкомаркеров, назначать МРТ или КУУЗИ. При интраоперационном обнаружении опухоли яичника, подозрительной на злокачественную, также рекомендована консультация гинеколога-онколога.

До настоящего времени общепринятым методом лечения новообразований яичников остается хирургическое удаление опухоли. Однако, определение ориентировочного объема вмешательства (органосохраняющая или радикальная операция) базируется на предполагаемой вероятности злокачественности новообразования, которая в значительной степени определяется результатами дооперационных диагностических визуализирующих исследований. Принимая во внимание опасность диссеминации при дооперационной пункции новообразований яичников, срочное интраоперационное морфологическое исследование служит важным диагностическим инструментом определения характера поражений яичников. По данным литературы чувствительность и специфичность срочных интраоперационных морфологического и цитологического исследований при опухолях яичников составляют 98,7% и 95%, 99% и 96% соответственно [9]. Для качественной интраоперационной морфологической верификации диагноза необходимо получение информативного операционного материала, так как доля ложноположительных заключений составляет от 2 до 5%, повышаясь при срочной цитологической диагностике [9].

Несмотря на то, что окончательный диагноз опухолей яичников основывается на данных гистологического исследования, надежная предоперационная дифференциальная диагностика доброкачественных и злокачественных опухолей имеет особую значимость, являясь основой для определения объема оперативного пособия, адекватность которого зачастую определяет прогноз заболевания.

На основании полученных данных предложен алгоритм предоперационной диагностики и наблюдения за женщинами с впервые выявленным

новообразованием яичника (рисунок 21). Пациенткам с O-RADS 2 показано наблюдение гинекологом в течение 6 месяцев с проведением контрольного УЗИ 1 раз в 3 месяца. При выявлении критериев O-RADS 3 в качестве предоперационной диагностики рекомендовано включать определение онкомаркеров и проводить оперативное лечение в условиях гинекологического стационара с последующим морфологическим исследованием полученного материала. Выявление критериев O-RADS 4 и O-RADS 5 требует назначения дополнительных методов обследования, таких как исследование онкомаркеров (CA125, HE4, ROMA, RMI), КУУЗИ и МРТ. КУУЗИ показало высокую диагностическую эффективность при наличии критериев O-RADS-4, что позволило сформировать необходимую тактику ведения пациенток со «сложными» опухолями. Консультация онколога-гинеколога необходима при стойко нерегрессирующем новообразовании яичника при наличии повышения уровней опухолевых маркеров и ультразвуковой картины, подозрительной на ЗНО яичника. При неясной характеристике новообразования необходимо рассмотреть возможность оперативного лечения в условиях онкологического стационара. В заключение следует отметить, что последовательное применение УЗИ с интерпретацией изображения согласно системе O-RADS и КУУЗИ позволяет усовершенствовать дифференциальную диагностику новообразований яичников у женщин репродуктивного возраста.

ВЫВОДЫ

1. В репродуктивном возрасте в структуре опухолей яичников преобладают доброкачественные новообразования, составляющие 79% всех опухолей, из них 32 % – эндометриоидные кисты, 21% - зрелые тератомы, 13 % - серозные цистаденомы, 5 % – муцинозные цистаденомы. Основными жалобами, предъявляемыми пациентками в предоперационном периоде, являлись: тазовая боль – у 354 пациенток (29,6%), аномальные маточные кровотечения - 221 (18,5%), дисменорея – 209 (17,5%), бесплодие - 198 (16,6%) и диспареуния - 98 (8,2%). Наиболее частым объемом оперативного лечения является резекция яичника (62,3%).

2. Изолированное исследование опухолевого маркера CA 125 малоэффективно для диагностики ЗНО яичников, его чувствительность (Se) составила 76,6%, специфичность (Sp) – 75,7%, AUC=0,78. При исследовании опухолевого маркера HE4 отмечаются более высокие показатели Se и Sp - 86,5% и 82,5% соответственно, AUC=0,89. Комплексное определение опухолевых маркеров CA 125 и HE4 повышает Se диагностических тестов до 92,3%, Sp до 91,8% и уменьшает количество ложноотрицательных результатов (AUC=0,94, $p<0,01$).

3. Исследование диагностических индексов RMI и ROMA показало высокую эффективность в определении злокачественного характера новообразований яичников (индекс RMI: Se - 79,4% и Sp - 86,4%, AUC=0,85; индекс ROMA: Se - 87,1%, Sp - 80,9%, AUC=0,84). Диагностическая эффективность RMI увеличивается при его дополнении результатами УЗИ ($p\leq0,05$).

4. ТВУЗИ является основным скрининговым неинвазивным методом обследования пациенток с новообразованиями яичников. Se системы O-RADS в прогнозировании злокачественности составила 84,8%, Sp - 88,1%, AUC=0,744. КУУЗИ обеспечило дополнительную визуализацию строения опухоли, что повысило его информативность (Se 90,9%, Sp 92,5%, AUC=0,895). Применение КУУЗИ нецелесообразно в качестве скрининга, но оправдано в диагностически сложных случаях при наличии ультразвуковых критериев O-RADS 4, 5.

5. В группе пациенток с эндометриоидными кистами и при новообразованиях яичников диаметром 5 см и более, вне зависимости от гистологического типа опухоли, отмечалось статистически значимое снижение АМГ с 3,87 ± 3,02 нг/мл до операции до 1,05 ± 1,98 нг/мл через 3 месяца после хирургического вмешательства ($p = 0,002$). Операции по поводу дермоидных кист и цистаденом не продемонстрировали значительного снижения показателей АМГ после операции. Снижение частоты самопроизвольного наступления беременности на протяжении 1 года после хирургического вмешательства у пациенток с эндометриодными кистами отмечено в возрастной группе 27—35 лет (28,3%). В группе пациенток с дермоидными кистами, циастаденомами, фолликулярными кистами в возрастной группе 18—26 лет значимого снижения показателей самопроизвольного наступления беременности не зарегистрировано (35,6% по сравнению с 39,5%), $p \leq 0,05$.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациенткам с O-RADS 2 показано наблюдение гинеколога в течение не более 6 месяцев с проведением контрольного УЗИ 1 раз в 3 месяца.

2. При выявлении новообразования яичника, соответствующего при УЗИ критериям O-RADS 3 и более, рекомендуется проведение КУУЗИ органов малого таза, обследование желудочно-кишечного тракта (гасто- и колоноскопия), количественное определение онкомаркеров CA125, HE4 и расчет диагностических индексов ROMA и RMI (для пременопаузы).

3. При повышении показателей опухолевых маркеров CA 125 >35 Ед/мл, HE4 >70 Пмоль/л, вне зависимости от ультразвуковой характеристики опухоли, а также соответствии новообразования яичника критериям O-RADS 4 и O-RADS 5 необходимо назначение консультации врача-онколога и дополнительного обследования: расчета диагностических индексов (ROMA, RMI), КТ органов грудной клетки и брюшной полости с контрастированием, МРТ органов малого таза с внутривенным контрастированием и оценкой состояния региональных лимфоузлов, обследование желудочно-кишечного тракта (гасто- и колоноскопия).

4. Всем пациенткам, планирующим реализовать репродуктивную функцию, вне зависимости от гистологического типа опухоли, необходимо исследовать уровень АМГ на предоперационном этапе, а также через 3 и 6 месяцев после оперативного лечения. Пациенткам с подозрением на эндометриодный характер кисты или опухолью размером более 5 см при сниженном овариальном резерве (АМГ <1,0 нг/мл) перед хирургическим лечением рекомендуется консультация врача-репродуктолога с целью рассмотрения вопроса о криоконсервации яйцеклеток (эмбрионов).

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Рассмотренные в диссертационном исследовании задачи и положения требуют дальнейшего развития и внедрения.

Изменения характера васкуляризации опухоли могут свидетельствовать о ранней стадии рака, что позволяет рассматривать КУУЗИ в качестве метода диагностики у пациенток высокого риска развития рака яичников.

Несмотря на то, что КУУЗИ является перспективным методом дифференциальной диагностики опухолей яичников, в настоящее время не существует единых стандартов протоколирования результатов данного исследования и отмечается вариабельность параметров кровотока в зависимости от морфологической структуры образования.

Применение искусственного интеллекта и создание автоматических компьютерных алгоритмов позволило бы стандартизировать ультразвуковую картину.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ВРТ – вспомогательные репродуктивные технологии
ДИ – доверительный интервал
ДОМП – доброкачественная опухоль придатков матки
ЗНО – злокачественное новообразование
ЗОМП – злокачественная опухоль придатков матки
ИР – индекс резистентности
КСЭГ – компрессионная эластография
КТ – компьютерная томография
КУУЗИ – контраст-усиленное ультразвуковое исследование
МРС – магнитно-резонансная спектроскопия
МРТ – магнитно-резонансная томография
ОШ – отношение шансов
РФ – Российская Федерация
РЭА – раково-эмбриональный антиген
США – Соединенные Штаты Америки
ТВУЗИ – трансвагинальное ультразвуковое исследование
УЗД – ультразвуковая допплерометрия
УЗИ – ультразвуковое исследование
ФДГ - фтордезоксиглюкоза
ЦДК - цветовое допплеровское картирование
Acc – accuracy (диагностическая эффективность)
ACOG – American College of Obstetricians and Gynecologists
AUC – area under curve (площадь под кривой)
CA 125 – carbohydrate Antigen 125 (углеводородный антиген 125)
CA 19-9 - carbohydrate Antigen 19-9 (углеводородный антиген 19-9)
CEA – carcinoembryonic antigen
CEUS – contract enhanced ultrasound
CI – confidence interval
cVCAM – circulating vascular cell adhesion molecule (растворимая форма молекулы адгезии сосудистого эндотелия)
EGFR – epidermal growth factor receptor (рецептор эпидермального фактора роста)
EGTM – European Group on Tumor Markers (Европейская группа по опухолевым маркерам)
ESGO – European Society of Gynecological Oncology
FDA – Food and Drug Administration (Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов)

G-CSF – granulocyte colony-stimulating factor (гранулоцитарный колониестимулирующий фактор)
IL-2R – the interleukin-2 receptor (рецептор интерлейкина 2)
IOTA group - The International Ovarian Tumor Analysis (Международная группа по анализу опухолей яичников)
HE4 - human epididymis protein 4 (человеческий эпидидимальный белок 4)
hMLH1,2 – DNA mismatch repair protein (белок репарации несоответствия ДНК1,2)
LR+ - positive likelihood ratio
LR- - negative likelihood ratio
MIF – macrophage migration inhibitory factor (фактор, ингибирующий миграцию макрофагов)
NACB – National Academy of Clinical Biochemistry (Национальная Академия Клинической Биохимии)
NICE – The National Institute for Health and Care Excellence (Национальный институт здоровья и качества медицинской помощи)
NPV – negative predictive value
OR – odds ratio (отношение шансов)
O-RADS – Ovarian-Adnexal Reporting and Data System
OVA1 (MIA) – Multivariative Index Assay – алгоритм диагностики
OVA1 test (Overa®) (MIA2G) – 2 поколение алгоритма диагностики
PPV – positive predictive value
RMI – Risk of Malignancy Index (индекс злокачественности)
ROC – receiver operating characteristics
ROMA - Risk of Ovarian Malignancy Algorithm (Алгоритм расчета риска рака яичников)
SAXS – Small-angle X-ray scattering (малоугловое рассеяние рентгеновских лучей)
Sensitivity (Se) -Чувствительность
Specificity (Sp) - Специфичность
TUI - Tomomographic Ultrasound Imaging
3D-эхография - от англ. 3-dimensional

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдурахманова, Н.Д. Консервативное ведение женщин репродуктивного возраста с опухолевидными образованиями в яичниках / Н.Д. Абдурахманова, Э.Х. Хушвахтова, С.Х. Холова // Медицинский алфавит. – 2017. – Т. 1. – № 12. – С. 16-19.
2. Агеев, А.С. Ультразвуковое исследование с контрастным усилением в диагностике метастатического поражения печени / А.С. Агеев, М.А. Чекалова, Ю.И. Патютко, А.Н. Поляков, А.Г. Маргарян // Ультразвуковая и функциональная диагностика. - 2016. - №2. - С. 9-16.
3. Ашрафян, Л.А. Возможности соноэластометрии для дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных опухолей яичников / Л.А. Ашрафян, С.В. Ивашина, Н.В. Когай, Т.А. Моцкобили, Н.А. Бабаева, В.Л. Огрызкова // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2012. - № 2. – С. 55-58.
4. Бойко, А.В. Особенности менструальной функции женщин после органосохраняющих операций на яичниках / А.В. Бойко // Семейная медицина. – 2019. – № 2. – С. 106-108.
5. Борисова, Е.А. Комплексная дифференциальная диагностика опухолей придатков матки: специальность 14.01.01 «Акушерство и гинекология»: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Борисова Елена Анатольевна; «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации. - Иркутск, 2018. - 24 с. – Место защиты: Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека СО РАМН. -Текст: непосредственный.
6. Борисова, Е.А. Новый алгоритм дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных опухолей яичников / Е.А. Борисова, М.Н. Буланов, Т.А. Макаренко, О.Н. Кириченко // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2015. – № 4. – С. 28.

7. Братчикова, О.В. Новые технологии (3D/4D-УЗИ) в определении характера яичниковых образований: специальность 14.01.01 «Акушерство и гинекология»: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Братчикова Ольга Владимировна; «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации. - Москва, 2011. – 25 с. – Место защиты: ГОУ ВПО РГМУ Росздрава. - Текст: непосредственный.
8. Вартанян, С.Л. Состояние репродуктивной системы и овариального резерва у женщин с опухолями и опухолевидными образованиями яичников (отдаленные результаты) / С.Л. Вартанян, Э.И. Бабаева // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. - 2016. - № 2. - С. 138-142.
9. Волченко, Н.Н. Срочная интраоперационная морфологическая диагностика в онкологии / Н.Н. Волченко, О.В. Борисова, А.Г. Ермолаева, и др. // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. – 2015. – Т. 4. - № 4. - С. 5-11.
10. Гасымова, Д.М. Клинико-анамнестические особенности пациенток с осложнениями доброкачественных опухолей и опухолевидных образований яичников / Д.М. Гасымова, Н.Н. Рухляда // Российский вестник акушера гинеколога. - 2017. -Т. 17. - № 4. - С. 72-77.
11. Герфанова, Е.В. 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.
12. Давыдов, А.И. IOTA "simple rules" и энергетический допплер: предикторы ранней диагностики рака яичников / А.И. Давыдов, К.С. Дубровская // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2017. – Т. 16. – № 1. – С. 33-37.
13. Давыдов, А.И. Контрастно-усиленные ультразвуковые исследования в гинекологии / А.И. Давыдов, Т.Е. Кузьмина // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2017. – Т. 16. - № 6. – С. 50–58.

14. Демура, А.А. Особенности органосохранного хирургического лечения и морфологического строения опухолей и опухолевидных образований яичников у женщин репродуктивного возраста / А.А. Демура, Н.В. Спиридонова // Аспирантский вестник Поволжья. – 2018. – Т. 18. - № 5-6. – С. 51-56.
15. Драпкина, О.М. Скрининг: терминология, принципы и международный опыт / О.М. Драпкина, И.В. Самородская // Профилактическая медицина. – 2019. – Т. 22. - № 1. - С. 90-97.
16. Дубинская, Е.Д. Доброкачественные опухоли яичников и бесплодие: клинико-ультразвуковые ассоциации / Е.Д. Дубинская, А.А. Дутов // Научные исследования - 2017: практическая часть: Монография / Под ред. проф. Э.Ш. Шаймиевой. – Москва: Общество с ограниченной ответственностью "Русальянс "Сова", 2017. – С. 131-149.
17. Дубровская, К.С. Диагностика, лечение и прогнозирование исходов новообразований малого таза у гинекологических больных: специальность 14.01.01 «Акушерство и гинекология»: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Дубровская Кристина Сумбатовна; «ГОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздравсоцразвития РФ»». – Москва, 2018. – 25 с. Место защиты: ГОУ ВПО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова. - Текст: непосредственный.
18. Женское здоровье. Руководство для врачей первичного звена / Под ред. А. Коннолли, А. Бриттон. Пер. с англ. под общ. ред. проф. В. Н. Прилепской. М.: МЕДпресс-информ, 2018. - 504 с.
19. Ефимова, О.А. Комплексная лучевая диагностика опухолевых образований яичников на дооперационной этапе / О.А. Ефимова // Поволжский онкологический вестник. – 2017. – Т. 30. - № 3. - С. 61-64.
20. Егунова, М.А. Дифференциальная диагностика доброкачественных и злокачественных новообразований яичников (история вопроса) / М.А.

Егунова, И.Г. Куценко // Журнал Акушерства и женских болезней. – 2016. – Т. LXV. - № 6. – С. 68-78.

21. Жорданиа, К.И. Рак яичников: морфология, эпидемиология и гистогенез / К.И. Жорданиа, Е.В. Калиничева, А.А. Моисеев // Онкогинекология. – 2017. – № 3. – С. 26-32.
22. Икромова, З.М. Современные методы исследования в диагностике доброкачественных новообразований яичников у женщин репродуктивного возраста / З.М. Икромова, С.Х. Холова, Э.Х. Хушвахтова, М.Х. Курбанова // Вестник Академии медицинских наук Таджикистана. – 2017. – Т. 21. - № 1. – С. 25-30.
23. Каприн, А.Д. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году / А.Д. Каприн, В.В. Старинский, Г.В. Петрова. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена–филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. – илл. - 236 с.
24. Клинические рекомендации (протокол лечения): «Диагностика и лечение доброкачественных новообразований яичников с позиции профилактики рака». Клинические рекомендации «Акушерство и гинекология» (спецвыпуск) / Под ред. Л.В. Адамян, В.Н. Серова, Г.Т. Сухих, О.С. Филиппова // Проблемы репродукции. - 2018. – Т. 24. - № S6. - С. 827-855.
25. Коган, Я.Э. Актуальные вопросы патогенеза и диагностики опухолей и опухолевидных образований яичников / Я.Э. Коган // Практическая медицина. - 2018. – Т. 16. - № 9. - С. 34-39.
26. Логарева, Е.В. Оценка индекса Roma в дифференциальной диагностике опухолей яичника / Е.В. Логарева, А.М. Парсаданян, А.Э. Каспарова // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки. – 2020. – № 3. – С. 158-165.
27. Макаров, О.В. Перспектива нового способа своевременной диагностики рака яичников на основе использования комбинации сывороточных белков CA125 и SAA-A1 / О.В. Макаров, М.Р. Нариманова, С.А. Мошковский, М.А. Карпова // Акушерство и гинекология. – 2015. - № 3. – С. 45–54.

28. Матейкович, Е.А. Доброкачественные опухоли и опухолеподобные поражения яичников: структура, методы диагностики, тактика оказания медицинской помощи / Е.А. Матейкович, Т.П. Шевлюкова, А.Л. Чернова // Медицинская наука и образование Урала. – 2021. – Т. 22. – № 1. – С. 100-104.
29. Михалева, Л.М. Морфофункциональные особенности яичников при доброкачественных кистозных опухолях малой величины / Л.М. Михалева, А.А. Соломатина, М.З. Аргун и др. // Журнал анатомии и гистопатологии. – 2019. – Т. 8. – № 3. – С. 46-52.
30. Никогосян, С.О. Экстренное и плановое лечение новообразований придатков матки / С.О. Никогосян, В.В. Кузнецов, А.З. Загаштоков // Акушерство и гинекология. - 2017. - № 6. - С. 10-17.
31. Носова, Ю.В. Мультипараметрическая магнитно-резонансная томография в дифференциальной диагностике эпителиальных опухолей яичников / Ю.В. Носова, А.Е. Солопова, Г.Н. Хабас // Гинекология. – 2020. – Т. 22. - № 6. – С. 27–31.
32. Носова, Ю.В. Современные тенденции в скрининге и дифференциальной диагностике эпителиальных опухолей яичников / Ю.В. Носова, А.Е. Солопова, Г.Н. Хабас // Акушерство и гинекология. – 2019. – № 9. – С. 50-56.
33. Олимов, Б.П. Комплексная лабораторно-инструментальная диагностика опухолей яичников / Б.П. Олимов, Ф.А. Коссов, О.Н. Огрельцова и др. // Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. – 2019. – Т. 2. – № 1. – С. 51-65.
34. Опухоли яичников: руководство / Ю.Э. Доброхотова, М.Г. Венедиктова, К.В. Морозова, М.Д. Тер-Ованесов. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. - 160 с.
35. Подзолкова, Н.М. 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.

36. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 20 октября 2020 г. N1130н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю "акушерство и гинекология"». Режим доступа: https:// mz19.ru/bnsi/detail.php?id=10199. Ссылка активна на 18.02.2022
37. Протасова, А.Э. Принципы диагностики новообразований яичника: минимизация ошибок / А.Э. Протасова, А.А. Цыпурдеева, Н.Д. Цыпурдеева, И.А. Солнцева // Журнал акушерства и женских болезней. – 2019. – Т. 68. – № 4. – С. 71–82.
38. Сергейко, И.В. Профилактика нарушений репродуктивного здоровья у женщин в возрасте до 40 лет / И.В. Сергейко, В.В. Люцко // Фундаментальные исследования. – 2014. - № 4 (часть 2). - С. 350-354.
39. Серебренникова, К.Г. Хирургическое лечение доброкачественных опухолей яичников / К.Г. Серебренникова, Е.П. Кузнецова // Фундаментальные исследования. - 2011. - № 9 (часть 1). - С. 155-158.
40. Серебренникова, К.Г. Реабилитация репродуктивной функции женщин после оперативного лечения на яичниках / К.Г. Серебренникова, Е.П. Кузнецова, А.А. Лапшихин и др. // Медико-социальная экспертиза и реабилитация. – 2012. – № 1. – С. 18-22.
41. Сидоров, А.Е. Некоторые аспекты ведения женщин с опухолями яичников / А.Е. Сидоров, А.С. Негода, А.С. Рябинина // Здравоохранение Чувашии. – 2019. – № 4. – С. 68-73.
42. Соломатина, А.А. Значимость современных методов ультразвуковой диагностики в оценке яичниковых образований малой величины / А.А. Соломатина, О.В. Братчикова, М.З. Аргун, Л.Б. Чабиева, С.В. Штыров, М.Ю. Тюменцева и др. // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2019. – Т. 18. - № 2. - С. 41-47.
43. Солопова, А.Е. O-RADS и ADNEX MR scoring system: стандартизация оценки и современные подходы к стратификации рисков злокачественности образований яичников / А.Е. Солопова, А.Н.

Дудина // Акушерство, Гинекология и Репродукция. – 2019. – Т. 13. - № 4. - С. 345-353.

44. Солопова, А.Е. Магнитно-резонансная томография в дифференциальной диагностике образований яичника. Возможности количественной мультипараметрической оценки / А.Е. Солопова, А.Д. Макацария, А.М. Сдвижков, С.К. Терновой // Акушерство и Гинекология. – 2017. - № 2. – С. 80-85.
45. Солопова, А.Е. Магнитно-резонансная спектроскопия в дифференциальной диагностике опухолей яичника. Методика, диагностические возможности, ограничения / А.Е. Солопова, С.К. Терновой, Д.В. Устюжанин, А.Д. Макацария // Российский электронный журнал лучевой диагностики. – 2017. – Т. 7. – № 1. – С. 84-93.
46. Соновью. Научная монография. Динамическое контрастное усиление в режиме реального времени. – М.: Bracco Imaging. - 2013. - 48 с.
47. Соснова, Е.А., Состояние яичников после оперативных вмешательств на органах малого таза у женщин репродуктивного возраста / Е.А. Соснова, У.Р. Гасымова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2013. - Т. 12. - № 4. - С. 42-49.
48. Спиридонова, Н.В. Особенности лабораторных данных в ранней диагностике опухолей и опухолевидных образований яичников / Н.В. Спиридонова, А.А. Демура // Медицинский совет. – 2020. – № 9. – С. 206-212.
49. Указ Президента РФ от 09.10.07 №1351 «Об утверждении Концепции демографической политики Российской Федерации на период до 2025 года» (с изменениями и дополнениями). Ссылка активна на 25.06.21. https://base.garant.ru/191961
50. Халмухамедова, А.Е. Оптимизация алгоритма диагностики опухолей яичников с помощью ультразвуковой эластографии / А.Е. Халмухамедова // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2017. – № 3. – С. 52-62.
51. Хамзин, И.З. Современные методы гемостаза и овариальный резерв при органосохраняющих операциях на яичниках / И.З. Хамзин, А.А. Соломатина,

М.Ю. Тюменцева и др. // Международный медицинский журнал. – 2017. - №3. - С. 39-43.

52. Хисматуллин, Д.М. Современные международные подходы к расчету риска рака у пациенток с доброкачественными и пограничными опухолями яичника / Д.М. Хисматуллин, А.К. Явланов, З.С. Нуцалова // Научный медицинский вестник Югры. – 2019. – № 2. – С. 135-137.
53. Юрова, М.В. Возможности масс-спектрометрии в дифференциальной диагностике пограничных опухолей яичников / М.В. Юрова, В.В. Чаговец, А.О. Токарева и др. // Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение. – 2020. – Т. 8. – № 1. – С. 110-111.
54. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins – Gynecology. Practice Bulletin No.174: Evaluation and Management of Adnexal Masses. ACOG // Obstet Gynecol. – 2016. – Vol. 128, Iss. 5. - P. 210–226.
55. Andreotti, R.F. O-RADS US Risk stratification and management System: A Consensus Guideline from the ACR Ovarian-Adnexal Reporting and Data System Committee / R.F. Andreotti, D. Timmerman, L.M. Strachowski, et al. // Radiology. – 2020. – Vol. 294, Iss. 1. - P. 168-185.
56. Asgari, Z. Comparing ovarian reserve after laparoscopic excision of endometriotic cysts and hemostasis achieved either by bipolar coagulation or suturing: a randomized clinical trial / Z. Asgari, S. Rouholamin, R. Hosseeini, M. Sepidarkish, L. Hafizi, A. Javaheri // Archives of Gynecology and Obstetrics. – 2016. – Vol. 293, Iss. 5. - P. 1015-1022.
57. Basha, M.A.A. Gynecology Imaging Reporting and Data System (GI-RADS): diagnostic performance and inter-reviewer agreement / M.A.A. Basha, R. Refaat, S.A. Ibrahim, et al. // Eur Radiol. – 2019. – Nov. – Vol. 29, Iss. 11. - P. 5981-5990.
58. Bast, R. Reactivity of a monoclonal antibody with human ovarian carcinoma / R. Bast, M. Feeney, H. Lazarus, L. Nadler, R. Knapp // J. Clin. Investig. – 1981. – Vol. 68. - P. 1331–1337.

59. Beiderwellen, K. [18F] FDG PET/MRI vs. PET/CT for whole-body staging in patients with recurrent malignancies of the female pelvis: initial results / K. Beiderwellen, J. Grueneisen, V. Ruhlmann, P. Buderath, et al. // Eur J Nucl Med Mol Imaging. – 2015. - Vol. 42. - P. 56–65.
60. Bonilla-Musoles, F. HDLive ultrasound images of ovarian dermoid cysts: diagnostic accuracy / F. Bonilla-Musoles, C. Cadete, F. Raga // Clin Exp Obstet Gynecol. - 2016. - Vol. 43, №1. - P. 16-24.
61. Cao, H. Prognostic value of serum and tissue HE4 expression in ovarian cancer: a systematic review with meta-analysis of 90 studies / H. Cao, D. You, Z. Lan, et al. // Expert Review of Molecular Diagnostics. – 2018. – Apr. - Vol. 18, Iss. 4. - P. 371-383.
62. Capriglione, S. Ovarian cancer recurrence and early detection: may HE4 play a key role in this open challenge? A systematic review of literature / S. Capriglione, D. Luvero, F. Plotti, C. Terranova, et al. // Med Oncol. – 2017. - Aug 20. – Vol. 34, Iss. 9. - P. 164.
63. Castellucci, P. Diagnostic accuracy of 18F-FDG PET/CT in characterizing ovarian lesions and staging ovarian cancer: correlation with transvaginal ultrasonography, computed tomography, and histology / P. Castellucci, A.M. Perrone, M. Picchio, T. Ghi, et al. // Nucl Med Commun. – 2007. – Vol. 28. - P. 589–595.
64. Chen, F. Clinical analysis of four serum tumor markers in 458 patients with ovarian tumors: diagnostic value of the combined use of HE4, CA125, CA19-9, and CEA in ovarian tumors / F. Chen, J. Shen, J. Wang, P. Cai, Y. Huang // Cancer Manag Res. – 2018. - May 22. - Vol. 10. - P. 1313-1318.
65. Choi, H. Comparison of CA 125 alone and risk of ovarian malignancy algorithm (ROMA) in patients with adnexal mass: A multicenter study / H. Choi, Y. Lee, I. Sohn, et al. // Current Problems in Cancer. – 2019. – Vol. 20, Iss. 40. – P. 1-9.
66. Committee Opinion No.716: The Role of the Obstetrician-Gynecologist in the Early Detection of Epithelial Ovarian Cancer in Women at Average Risk // Obstet Gynecol. – 2017. - Vol. 130, Iss. 3. - P. 146-149.

67. Cui, Y. Application value of Doppler ultrasound combined with CA125 and CA19.9 in the early diagnosis of epithelial ovarian cancer / Y. Cui, S. Shi, S. Zhang, C. Huang, et al. // J BUON. – 2021. - Sep-Oct. - Vol. 26, Iss. 5. - P. 1802-1808.
68. Diamandis, E.P. Point: Proteomic patterns in biological fluids: do they represent the future of cancer diagnostics? / E.P. Diamandis // Clinical Chemistry. – 2003. - Vol. 49, Iss. 8. - P. 1272-1275.
69. Dochez, V. Biomarkers and algorithms for diagnosis of ovarian cancer: CA125, HE4, RMI and ROMA, a review / V. Dochez, H. Caillon, E. Vaucel, et al. // J Ovarian Res. – 2019. -Vol. 12, Iss. 1. - P. 28.
70. Elorriaga, M.Á. Biomarkers in ovarian pathology: from screening to diagnosis. Review of the literature / M.Á. Elorriaga, J.L. Neyro, J. Mieza, I. Cristóbal, A. Llueca // J Pers Med. – 2021. - Oct 29. - Vol. 11, Iss. 11. – P. 1115.
71. Forstner, R. ESUR recommendations for MR imaging of the sonographically indeterminate adnexal mass: an update / R. Forstner, I. Thamassin-Naggara, et al. // European Radiology. – 2017. – Vol. 27, Iss. 6. – P. 2248–2257.
72. Froyman, W. Methods of assessing ovarian masses: International Ovarian Tumor Analysis approach / W. Froyman, D. Timmerman // Obstet Gynecol Clin North Am. – 2019. – Vol. 46, Iss. 4. – P. 625-641.
73. Galgano, M.T. Comprehensive analysis of HE4 expression in normal and malignant human tissues / M.T. Galgano, G.M. Hampton, H.F. Jr. Frierson // Mod. Pathol. – 2006. – Vol.19. – P. 847–853.
74. Garg, S. Evaluation of IOTA Simple Ultrasound Rules to distinguish benign and malignant ovarian tumors / S. Garg, A. Kaur, J.K. Mohi, P.K. Sibia, N. Kaur // J Clin Diagn Res. – 2017. - Vol. 11, Iss. 8. – P. TC06-TC09.
75. Glorie, N. CA 125 Circulating protein biomarkers to differentiate uterine sarcomas from leiomyomas / N. Glorie, T. Baert, T. Van Den Bosch, A.N. Coosemans // Anticancer Res. – 2019. - Vol. 39, Iss. 8. – P. 3981-3989.
76. Goff, B.A. Predictors of comprehensive surgical treatment in patients with ovarian cancer / B.A. Goff, B.J. Matthews, E.H. Larson, et al. // Cancer. – 2007. – Vol. 10, Iss. 10. - P. 2031-2042.

77. Gold, P. Demonstration of tumor-specific antigens in human colonic carcinomata by immunological tolerance and absorption techniques / Gold P., Freedman S. // J. Exp. Med. – 1965. – Vol. 121. – P. 439–462.
78. Gomes, T.A. Preoperative differentiation of benign and malignant non-epithelial ovarian tumors: Clinical Features and Tumor Markers / T.A. Gomes, E.A. Campos, A. Yoshida, L.O. Sarian, et al. // Rev Bras Ginecol Obstet. – 2020. – Vol. 42, Iss. 9. – P. 555-561.
79. Grueneisen, J. Implementation of FAST-PET/MRI for whole-body staging of female patients with recurrent pelvic malignancies: a comparison to PET/CT / J. Grueneisen, B.M. Schaarschmidt, M. Heubner, S. Suntharalingam, et al. // Eur J Radiol. – 2015. – Vol. 84. – P. 2097–2102.
80. Gupta, K.K. Ovarian cancer: screening and future directions / K.K. Gupta, V.K. Gupta, R.W. Naumann // Int J Gynecol Cancer. – 2019. – Vol. 29, Iss. 1. – P. 195-200.
81. Gupta, V. Algorithms Used in Ovarian Cancer Detection: A minireview on current and future applications / V. Gupta, M.Q. Bernardini // J Appl Lab Med. – 2018. – Vol. 3, Iss. 2. – P. 290-299.
82. Hada, A. Comparison of the predictive performance of risk of malignancy indexes 1-4, HE4 and risk of malignancy algorithm in the triage of adnexal masses / A. Hada, L.P. Han, Y. Chen, Q.H. Hu, et al. // J Ovarian Res. – 2020. – Vol. 13, Iss. 1. - P. 46.
83. Henri, M. Contribution of contrast-enhanced ultrasound with Sonovue to describe the microvascularization of uterine fibroid tumors before and after uterine artery embolization / M. Henri, E. Florence, B. Aurore, H. Denis, et al. // European J of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology. – 2014. – Vol. 181. - P. 104-10.
84. Hiett, A.K. Performance of IOTA Simple Rules, Simple Rules risk assessment, ADNEX model and O-RADS in differentiating between benign and malignant adnexal lesions in North American women / A.K. Hiett, J.D. Sonek, M. Gu, T.J. Reid // Ultrasound Obstet Gynecol. – 2022. – Vol. 59, Iss. 5. – P. 668-676.

85. Huang, X. Comparison between serum HE4 and CA125 as tumor markers in premenopausal women with benign pelvic mass / X. Huang, Y. Wang, X. He, F. Kang, et al. // Clin Lab. – 2019. – Vol. 65, Iss. 5.
86. Ionescu, C.A. 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, M. Dimitriu, et al. // Medicine (Baltimore). – 2018. – Vol. 97, Iss. 31. - e11762.
87. Jensen, T.H. Brain tumor imaging using small-angle X-ray scattering tomography / T.H. Jensen, M. Bech, O. Bunk, M. Thomsen, et al. // Physics in Medicine and Biology. - 2011. – Vol. 56, Iss. 6. – P. 1717–1726.
88. Kaspar, M. Assessment of microcirculation by contrast-enhanced ultrasound: a new approach in vascular medicine / M. Kaspar, S. Partovi, M. Aschwanden, S. Imfeld, et al. // Swiss Med Wkly. – 2015. – Vol. 145. - w14047.
89. Khiewvan, B. An update on the role of PET/CT and PET/MRI in ovarian cancer / B. Khiewvan, D.A. Torigian, S. Emamzadehfard, K. Paydary, et al. // European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. - 2017. – Vol. 44, Iss. 6. – P. 1079–1091.
90. Khoo, S. Carcinoembryonic antigen (CEA) in ovarian cancer: Factors influencing its incidence and changes which occur in response to cytotoxic drugs / S. Khoo, E. MacKay // Br. J. Obstet. Gynaecol. – 1976. – Vol. 83. – P. 753–759.
91. Kostrzewa, M. One-year follow-up of ovarian reserve by three methods in women after laparoscopic cystectomy for endometrioma and benign ovarian cysts / M. Kostrzewa, J.R. Wilczyński, E. Głowacka, M. Żyła, et al. // International Journal of Gynaecology and Obstetrics. – 2019. Vol. 146, Iss. 3. – P. 350 -356.
92. Kurman, R.J. WHO Classification of female reproductive organs / R.J. Kurman, M.L. Cargangui, C.S. Herrington, R.H. Young. - Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2014. - 307 p.
93. Liest, A.L. RMI and ROMA are equally effective in discriminating between benign and malignant gynecological tumors: A prospective population-based study / A.L.

Liest, A.S. Omran, R. Mikiver, P. Rosenberg, S. Uppugunduri // Acta Obstet Gynecol Scand. – 2019. – Vol. 98, Iss. 1. – P. 24-33.

94. Liu, Z. Conventional, Doppler and contrast-enhanced ultrasonography in differential diagnosis of ovarian masses / Z. Liu, F. Yang, Y. Zhang, H. Yu, H. Zhu, R. Yang, L. Fan // Cell Physiol Biochem. – 2016. – Vol. 39, Iss. 6. – P. 2398-2408.

95. 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, Iss. 1. – P. 159-165.

96. Ma, F.H. MR Spectroscopy for differentiating benign from malignant solid adnexal tumors / F.H. Ma, J.W. Qiang, S.Q. Cai, S.H. Zhao, et al. // AJR Am J Roentgenol. – 2015. – Vol. 204, Iss. 6. - P. 724-730.

97. Ma, X. Contrast-enhanced ultrasound for differential diagnosis of malignant and benign ovarian tumors: systematic review and meta-analysis / X. Ma, Y. Zhao, B. Zhang, W. Ling, et al. // Ultrasound Obstet Gynecol. – 2015. – Vol. 46, Iss. 3. – P. 277-283.

98. Mahesh, S. Imaging and differential diagnosis of ovarian cancer / S. Mahesh // Semin Ultrasound CT MR. – 2019. – Vol. 40, Iss. 4. – P. 302-318.

99. Matalliotakis, M. Retrospective evaluation of pathological results among women with ovarian endometriomas versus teratomas / M. Matalliotakis, C. Matalliotaki, M.I. Zervou, K. Krithinakis, et al. // Molecular and Clinical Oncology. - 2019. - Vol. 10, Iss. 6. - P. 592-596.

100. Meng, W. Clinical value of combining transvaginal contrast-enhanced ultrasonography with serum human epididymisprotein-4 and the resistance index for early-stage epithelial ovarian cancer / W. Meng, W. Ying, Z. Qichao, L. Ping, T. Jie // Saudi Med J. – 2017. – Vol. 38. – Iss. 6. – P. 592-597.

101. Meys, E.M. Subjective assessment versus ultrasound models to diagnose ovarian cancer: A systematic review and meta-analysis / E.M. Meys, J. Kaijser,

R.F. Kruitwagen, B.F. Slangen, et al. // Eur J Cancer. – 2016. – Vol. 58. – P. 17-29.

102. Migda, M. Diagnostic value of the gynecology imaging reporting and data system (GI-RADS) with the ovarian malignancy marker CA-125 in preoperative adnexal tumor assessment / M. Migda, M. Bartosz, M.S. Migda, et al. // Journal of Ovarian Research. – 2018. – Vol. 11, Iss. 1. – P. 1-6.

103. Moore, R.G. A novel multiple marker bioassay utilizing HE4 and CA125 for the prediction of ovarian cancer in patients with a pelvic mass / R.G. Moore, D.S. McMeekin, A.K. Brown, et al. // Gynecol. Oncol. – 2009. – Vol. 112. – P. 40-46.

104. Moro, F. Role of CA125/CEA ratio and ultrasound parameters in identifying metastases to the ovaries in patients with multilocular and multilocular-solid ovarian masses / F. Moro, T. Pasciuto, D. Djokovic, A. Di Legge, et al. // Ultrasound Obstet Gynecol. – 2019. - Vol. 53, Iss.1. - P. 116-123.

105. Muinao, T. Multi-biomarker panel signature as the key to diagnosis of ovarian cancer / T. Muinao, H.P. Deka Boruah, M. Pal // Heliyon. – 2019. - Vol. 5, Iss. 12. - e02826.

106. Nakajo, K. Diagnostic performance of fluorodeoxyglucose positron emission tomography/magnetic resonance imaging fusion images of gynecological malignant tumors: comparison with positron emission tomography/computed tomography / K. Nakajo, M. Tatsumi, A. Inoue, K. Isohashi, et al. // Jpn J Radiol. – 2010. – Vol. 28. – P. 95–100.

107. Nam, E.J. Diagnosis and staging of primary ovarian cancer: correlation between PET/CT, Doppler US, and CT or MRI / E.J. Nam, M.J. Yun, Y.T. Oh, J.W. Kim, et al. // Gynecol Oncol. – 2010. – Vol. 116. – P. 389–394.

108. Nankali, A. The effect of unilateral and bilateral laparoscopic surgery for endometriosis on Anti-Mullerian Hormone (AMH) level after 3 and 6 months: a systematic review and meta-analysis / A. Nankali, M. Kazeminia, P.K. Jamshidi, S. Shohaimi, et al. // Health and Quality of Life Outcomes. – 2020. - Vol. 18, Iss. 1. – P. 314.

109. Nowak-Psiorz, I. Treatment of ovarian endometrial cysts in the context of recurrence and fertility / I. Nowak-Psiorz, S. Ciećwież, A. Brodowska, A. Starczewski // Adv Clin Exp Med. - 2019. - Vol. 28, Iss. 3. - P. 407-413.

110. Oranratanaphan, S. Assessment of Diagnostic Values among CA-125, RMI, HE4, and ROMA for Cancer Prediction in Women with Nonfunctional Ovarian Cysts / S. Oranratanaphan, S. Wanishpongpan, W. Termrungruanglert, S. Triratanachat // Obstet Gynecol Int. – 2018. - Vol. 2018.

111. Orr, B. Diagnosis and Treatment of Ovarian Cancer / B. Orr, R.P. Edwards // Hematol Oncol Clin North Am. – 2018. – Vol. 32, Iss. 6. – P. 943-964.

112. Ovarian Cancer Statistics. Toronto, ON: Canadian Cancer Society. - 2019. - URL:www.cancer.ca/en/cancer-information/cancer-type/ovarian/statistics/?region=on.Accessed: 18.02.2022.

113. Paik, E.S. Comparison of survival outcomes after recurrence detected by cancer antigen 125 elevation versus imaging study in epithelial ovarian cancer / E.S. Paik, et al. // J. Gynecol. Oncol. - 2016. - Vol. 27. - P. 46–52.

114. Palmeiro, M.M. MRI classification of the Sonographically Indeterminated Adnexal Lesion / M.M. Palmeiro, et. al. // ACTA Radiologica PORTUGUESA. – 2016. - Vol. 108, Iss. XXVIII. - P. 37–47.

115. Petricoin, E.F. SELDI-TOF based serum proteomic pattern diagnostics for early detection of cancer / E.F. Petricoin, L.A. Liotta // Current Opinion in Biotechnology. – 2004. – Vol. 15, Iss. 1. – P. 24-30.

116. Pietro, V.F. MRI of ovarian masses: classification and differential diagnosis / V.F. Pietro, A.S. Giancarlo, et. al. // Insights imaging. – 2016. – Vol. 7, Iss. 1. – P. 21–41.

117. Queiroz, M.A. PET/MRI and PET/CT in advanced gynaecological tumours: initial experience and comparison / M.A. Queiroz, R.A. Kubik-Huch, N. Hauser, B. Freiwald-Chilla, et al. // Eur Radiol. – 2015. – Vol. 25. - P. 2222–2230.

118. Querleu, D. European Society of Gynaecological Oncology (ESGO) Guidelines for Ovarian Cancer Surgery / D. Querleu, F. Planchamp, L. Chiva, C. Fotopoulou, et al. // International Journal of Gynecological Cancer. – 2017. – Vol. 27, Iss. 7. – P. 1534–1542.

119. Ryu, J. Quantitative Mass Spectrometry-Based Proteomics for Biomarker Development in Ovarian Cancer / J. Ryu, S.N. Thomas // Molecules. – 2021. – Vol. 26, Iss. 9. – P. 2674.

120. Sahdev, A. CT in ovarian cancer staging: how to review and report with emphasis on abdominal and pelvis disease for surgical planning / A. Sahdev // Cancer imaging. - 2016. – Vol. 16, Iss. 1. – P. 19.

121. Salvador, S. Guideline No.403: Initial Investigation and Management of Adnexal Masses / S. Salvador, S. Scott, P. Glanc, et al. // J Obstet Gynaecol Can. – 2020. Vol. 42, Iss. 8. – P. 1021–1029.

122. Sconfienza, L.M. Diagnostic value of contrast-enhanced ultrasonography in the characterization of ovarian tumors / L.M. Sconfienza, N. Perrone, A. Delnevo, F. Lacelli, et al. // J Ultrasound. – 2010. – Vol. 13, Iss. 1. - P. 9-15.

123. Sehgal, N. Efficacy of Color Doppler Ultrasonography in Differentiation of Ovarian Masses / N. Sehgal // J Midlife Health. – 2019. – Vol. 10, Iss. 1. – P. 22-28.

124. Sidhu, S. Classification of breast tissue using a laboratory system for small-angle x-ray scattering (SAXS) / S. Sidhu, G. Falzon, S.A. Hart, J.G. Fox, et al. // Phys. Med. Biol. – 2011. – Vol. 56, Iss. 21. – P. 6779–6791.

125. Sidhu, P.S. The EFSUMB Guidelines and Recommendations for the Clinical Practice of Contrast-Enhanced Ultrasound (CEUS) in Non-Hepatic Applications: Update 2017 (Long Version) / V. Cantisani, C.F. Dietrich, O.H. Gilja, et al. // Ultraschall Med. – 2018. – Vol. 39, Iss. 2. - e2-e44.

126. Simmons, A.R. Validation of a Biomarker Panel and Longitudinal Biomarker Performance for Early Detection of Ovarian Cancer / A.R. Simmons, C.H. Clarke, D.B. Badgwell, et al. // Int J Gynecol Cancer. – 2016. – Vol. 26, Iss. 6. – P. 1070–1077.

127. Sladkevicius, P. Vessel morphology depicted by three-dimensional power Doppler ultrasound as second-stage test in adnexal tumors that are difficult to classify: prospective diagnostic accuracy study / P. Sladkevicius, L. Jokubkiene,

D. Timmerman, D. Fischerova, et al. // Ultrasound Obstet Gynecol. – 2021. – Vol. 57, Iss.2. – P. 324-334.

128. Stoelinga, B. Use of Contrast-Enhanced Ultrasound in the Assessment of Uterine Fibroids: A Feasibility Study / B. Stoelinga, M.C. Dooper Anniek, J.M. Juffermans Lynda, W. Postema Arnoud, et al. // Ultrasound Med Biol. – 2018. – Vol. 44, Iss. 8. – P. 1901-1909.

129. Suh-Burgmann, E. Prospective Validation of a Standardized Ultrasonography-Based Ovarian Cancer Risk Assessment System / E. Suh-Burgmann, T. Flanagan, T. Osinski, M. Alavi, L. Herrinton // Obstet Gynecol. – 2018. – Vol. 132, Iss. 5. – P. 1101-1111.

130. Swiatly, A. Mass spectrometry-based proteomics techniques and their application in ovarian cancer research / A. Swiatly, S. Plewa, J. Matysiak, Z.J. Kokot // J Ovarian Res. – 2018. – Vol. 11, Iss. 1. – P. 88.

131. Sung, H. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries / H. Sung, J. Ferlay, R.L. Siegel, et al. // CA Cancer J Clin. – 2021. – Vol. 71, Iss. 3. – P. 209-249.

132. Thakrar, D.B. The Role of contrast-enhanced ultrasound in managing vascular pathologies / D.B. Thakrar, M.J. Sultan // J Med Imaging Radiat Sci. – 2019. – Vol. 50, Iss. 4. – P. 590-595.

133. The role of the obstetrician–gynecologist in the early detection of epithelial ovarian cancer in women at average risk. Committee Opinion No. 716. American College of Obstetricians and Gynecologists // Obstet Gynecol. – 2017. – Vol. 130. – P. 146–149.

134. Theek, B. Semi-Automated Segmentation of the Tumor Vasculature in Contrast-Enhanced Ultrasound Data / B. Theek, T. Opacic, T. Lammers, F. Kiessling // Ultrasound Med Biol. – 2018. – Vol. 44, Iss. 8. – P. 1910-1917.

135. Timmerman, D. ESGO/ISUOG/IOTA/ESGE Consensus Statement on pre-operative diagnosis of ovarian tumors / D. Timmerman, F. Planchamp, T. Bourne, C. Landolfo, et al. // Int J Gynecol Cancer. – 2021. – Vol. 31, Iss. 7. – P. 961-982.

136. Torre, L.A. Ovarian cancer statistics, 2018 / L.A. Torre, B. Trabert, C.E. DeSantis, K.D. Miller, et al. // CA Cancer J Clin. - 2018. – Vol. 68, Iss. 4. – P. 284-296.

137. Tomao, F. Fertility preservation in ovarian tumours / F. Tomao, A. Di Pinto, C.M. Sassu, et al. // Ecancermedicalscience. – 2018. – Vol. 12. – P. 1-14.

138. Tongsong, T. Sonographic Diagnosis of Tubal Cancer with IOTA Simple Rules Plus Pattern Recognition / T. Tongsong, C. Wanapirak, C. Tantipalakorn // Asian Pac J Cancer Prev. - 2017. - Vol. 18, Iss. 11. - P. 3011-3015.

139. Ueland, F. Effectiveness of a multivariate index assay in the preoperative assessment of ovarian tumors / F. Ueland, C. DeSimone, L. Seamon, R. Miller, et al. // Obstet. Gynecol. – 2011. – Vol. 117. – P. 1289–1297.

140. Wang, X. Combination of GI-RADS and 3D-CEUS for differential diagnosis of ovarian masses / X. Wang, S. Yang, G. Lv, J. Liao, et al. // Rev Assoc Med Bras. – 2019. – Vol. 65, Iss. 7. – P. 959-964.

141. Wu, Y. Diagnostic performance of contrast-enhanced ultrasound for ovarian cancer: a meta-analysis / Y. Wu, H. Peng, X. Zhao // Ultrasound Med Biol. – 2015. – Vol. 41, Iss. 4. – P. 967-974.

142. Wynants, L. Clinical Utility of Risk Models to Refer Patients with Adnexal Masses to Specialized Oncology Care: Multicenter External Validation Using Decision Curve Analysis / L. Wynants, D. Timmerman, J.Y. Verbakel, A. Testa, et al. // Clin Cancer Res. – 2017. – Vol. 23, Iss. 17. – P. 5082-5090.

143. Xu, J. Improvement and effect of stress responses and ovarian reserve function in patients with ovarian cysts after laparoscopic surgery / J. Xu, H. Shao, Y. Yang, X. Shi, et al. // The Journal of International Medical Research. – 2019. – Vol. 47, Iss. 7. – P. 3212-3222.

144. Xuelei, M. Contrast-enhanced ultrasound for differential diagnosis of benign and malignant ovarian tumors: systematic review and meta-analysis / M. Xuelei, Z. Yang, Z. Binglan, L. Wenwu, et al. // Ultrasound in obstetrics & gynecology. - 2015. – Vol. 46, Iss. 3. - P. 277-283.

145. Yang, F. Perfusion Imaging of Ovarian Masses with Contrast-enhanced Ultrasonography / F. Yang, T.Z. Yang, T. Tian, J.X. Wang, H. Luo // Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. – 2018. – Vol. 49, Iss. 4. – P. 587-593.

146. Zhang, H. Application Value of Color Doppler Ultrasound and Ultrasound Contrast in the Differential Diagnosis of Ovarian tumor / H. Zhang, J. Wang, R. Guo // Pak J Med Sci. – 2020. - Vol. 36, Iss. 2. – P. 80-84.

147. Zhang, R. Molecular Biomarkers for the Early Detection of Ovarian Cancer / R. Zhang, M.K.Y. Siu, H.Y.S. Ngan, K.K.L. Chan // Int J Mol Sci. – 2022/ - Vol. 23, Iss. 19. – P. 1-16.

148. Zola, P. Follow-up in Gynecological Malignancies: A State of Art / P. Zola, C. Macchi, D. Cibula, N. Colombo, et al. // Int J Gynecol Cancer. – 2015. – Vol. 25, Iss. 7. – P. 1151-64.