

Прогностические модели в диагностике рака яичников

С.О. Никогосян¹, А.З. Загаштоков¹, Н.Е. Левченко¹, М.М. Тхакохов²

¹Гинекологическое отделение ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 23;

²Кафедра онкологии и лучевой терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 115409 Москва, ул. Москворечье, 16

Контакты: Аслан Замахшариевич Загаштоков zagamedik@mail.ru

Несмотря на неоспоримые успехи современной науки и медицины, насущные проблемы онкологии и, в частности, онкогинекологии до сих пор остаются нерешенными. Так, 5-летняя общая выживаемость при раке яичников I стадии составляет 89 %, IV стадии – 17 %. Учитывая, что жалобы у больных раком яичников появляются лишь после выхода опухоли за пределы органа, важнейшим и ключевым фактором успешного лечения является правильная диагностика новообразований яичников. Соблюдение верного алгоритма, объема исследований и правильное выполнение хирургического пособия способны значительно улучшить результаты лечения. В статье пойдет речь о трудностях диагностики злокачественных опухолей яичников.

Ключевые слова: рак яичников, CA-125, HE4, ультразвуковое исследование, трансвагинальное ультразвуковое исследование, скрининг

Для цитирования: Никогосян С.О., Загаштоков А.З., Левченко Н.Е., Тхакохов М.М. Прогностические модели в диагностике рака яичников. Опухоли женской репродуктивной системы 2018;14(2):82–9.

DOI: 10.17650/1994-4098-2018-14-2-82-89

Malignant ovarian tumors diagnostics difficulties

S.O. Nikoghosyan¹, A.Z. Zagashnikov¹, N.E. Levchenko¹, M.M. Thakokhov²

¹Gynecological department of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

²Department of Oncology and Radiation Therapy of the Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 16 Moskvorechye St., 115409 Moscow, Russia

Despite the undeniable successes of modern medicine, the problems of oncology and, in particular, oncogynecology are still unresolved. Thus, a 5-year overall survival rate for stage I ovarian cancer is 89 %, for stage IV – 17 %. Given that complaints in patients with ovarian cancer appear only after the tumor has passed beyond the organ, the most important and key factor in successful treatment is the correct diagnosis of ovarian neoplasm. Observance of the correct algorithm and correct surgery can significantly improve the results of treatment. The article will discuss the difficulties of diagnosing ovarian cancer.

Key words: ovarian cancer, CA-125, HE4, ultrasound examination, transvaginal ultrasound examination, screening

For citation: Nikoghosyan S.O., Zagashnikov A.Z., Levchenko N.E., Thakokhov M.M. Malignant ovarian tumors diagnostics difficulties. Opuhohli zhenskoy reproductivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2018;14(2):82–9.

Введение

Истинную распространенность новообразований яичников сложно определить. В подавляющем большинстве случаев они имеют доброкачественный характер и часто не требуют специального лечения. Общая 5-летняя выживаемость при раке яичников (РЯ) в странах Европы составляет 37,6 % [1], а 5-летняя выживаемость пациенток с I стадией заболевания – 89 % [2]. К сожалению, малая онкологическая настороженность врачей общей практики и гинекологов приводит к тому, что заболевание выявляется на поздних стадиях, когда 5-летняя выживаемость достигает только 17 % [2]. Эта проблема известна сообществу

врачей, в ее решении и совершенствовании алгоритма обследования больных заинтересован коллектив авторов.

Обществом онкологов-гинекологов (Society of Gynecologic Oncology, SGO) и Американской коллегией акушеров и гинекологов (American College of Obstetricians and Gynecologists, ACOG) в качестве международного стандарта выявления РЯ принят алгоритм обследования женщин, который включает клинический осмотр, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза и определение уровня опухолевых маркеров в сыворотке крови [3–5]. Несмотря на возможности предоперационной диагностики,

у 0,9–4,2 % больных, оперированных с диагнозом доброкачественных опухолей яичников, при гистологическом исследовании обнаруживаются злокачественные новообразования [6]. Цель статьи – раскрыть основные ошибки в диагностике РЯ и указать на варианты их решения.

Диагностические ошибки

На современном этапе развития медицины у врача в наличии имеется ряд объективных инструментальных методов обследования пациента, которые обладают достаточно высокой специфичностью. Так, точность компьютерной томографии в определении опухоли яичников доходит до 96 % [7]. Чувствительность и специфичность магнитно-резонансной томографии (МРТ) и МРТ с внутривенным контрастированием составляют 81 и 98 % соответственно [8], при использовании позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, – 91 и 100 % соответственно [9]. Тем не менее неправильное планирование обследования или неверная трактовка данных приводят к позднему началу лечения. Попробуем разобрать ошибки, которые становятся причиной этого нежелательного результата.

Ошибки диагностики злокачественных образований яичников можно разделить на субъективные и объективные. На наш взгляд, к субъективным причинам относятся ошибки изучения анамнеза и клинического осмотра, планирование обследования с низким уровнем онкологической настороженности, неверная оценка процесса во время диагностической лапароскопии. К сожалению, это приводит к тому, что период с момента появления жалоб до установления диагноза длится от 10 дней до 1 года. Остановимся подробнее на каждой из вышеперечисленных позиций.

УЗИ, будучи включенным в алгоритм обследования больных с подозрением на РЯ, является ключевым методом исследования, способным вовремя распознать образования, подозрительные на злокачественные. Из ошибок диагнозов чаще всего встречается неправильная трактовка структуры образований. В 100 % случаев ошибок отмечается неправильная интерпретация выраженной сосудистой сети с низким индексом резистентности в паренхиме опухоли (один из косвенных признаков малигнизации, к которым также относятся солидные образования неоднородного строения, наличие асцита, наличие 4 и более папиллярных структур в кистах, комплексные кисты общим размером >10 см, наличие признаков кровотока в структуре кист [10, 11]).

Как уже упоминалось выше, ошибки диагностики РЯ встречаются на всех этапах исследования. Это же касается и вынесения показаний для определения уровня опухолевого маркера СА-125. Эпителиальные

злокачественные опухоли вырабатывают гликопротеид СА-125, который стал ведущим при диагностике РЯ. Показано, что уровень СА-125 повышается только у 55 % больных при размере опухоли <1 см, у 80 % больных при опухолях размером 1–5 см и у 92 % больных при опухолях размером >5 см. Чувствительность СА-125 при ранних стадиях РЯ составляет 50 %, при поздних стадиях – 85–96 % [12]. Это означает, что в половине случаев с РЯ начальной стадии уровень СА-125 не превышает норму и, следовательно, не может стать весомым фактором скрининга.

Обращает на себя внимание то, что не все морфологические варианты злокачественных новообразований яичников одинаково экспрессируют маркер СА-125. Так, например, повышение уровня СА-125 в крови чаще всего наблюдается при эпителиальных новообразованиях яичников: у 90 % пациенток с серозной аденокарциномой и у 82 % больных низкодифференцированным раком. Сравнительно реже повышенная концентрация СА-125 в крови наблюдается при эндометриоидной и муцинозной карциномах: 30–60 и 30 % случаев соответственно.

Таким образом, отсутствие экспрессии онкомаркера у пациентки не означает факт отсутствия самой опухоли. Повышение уровня СА-125 не всегда означает наличие опухоли, так, повышенный уровень маркера описан и при неонкологических заболеваниях: туберкулезе, пневмонии, панкреатите, эндометриозе, миоме матки, а также при менструации и беременности [13]. По этой причине исследования одного лишь онкомаркера не будет достаточно для установления точного диагноза или исключения злокачественного новообразования.

Не менее важными отрицательными факторами, оказывающими влияние на конечный итог лечения, являются тактические ошибки диагностики злокачественных опухолей яичников при лапароскопии. Диагноз устанавливается на основании ревизии внешнего вида образования у 46 % пациенток, а подозрение на злокачественную опухоль при лапароскопии возникает в 15 % случаев. Подобные пренебрежения ведут к недооценке эндоскопической картины, отсутствию осмотра удаленной опухоли на разрезе оперирующим хирургом у 41 % больных. Кроме того, свой вклад в проблему вносят тактические ошибки хирургов: в 30–40 % случаев удаление «кисты» или яичника сопровождается разрывом капсулы. Контейнеры для извлечения опухоли используются лишь в 5 % наблюдений. Во время операции не проводятся забор свободной жидкости либо смыв из брюшной полости для цитологического исследования, резекция второго яичника и биопсия большого сальника, ревизия и биопсия лимфатических узлов и брюшины, срочное морфологическое исследование выполняется в 10 % случаев. Конверсии (переход к лапаротомии)

осуществляются не чаще чем в 5 % наблюдений [14]. В 85 % случаев диагноз «злокачественная опухоль яичника» устанавливается только при плановом морфологическом исследовании. Еще одна тактическая ошибка – нежелание направлять пациенток на лечение в специализированные медицинские учреждения, несмотря на то что выживаемость больных РЯ I и II стадий соответственно на 30 и 42 % выше при проведении лечения в специализированных клиниках, нежели у оперированных в стационарах общего профиля [14].

К объективным причинам неполноценной диагностики РЯ можно отнести отсутствие медицинской техники для УЗИ органов малого таза и определения уровня опухолевых маркеров в сыворотке крови, ложноположительные и ложноотрицательные результаты УЗИ и иммунологических методов исследований, отсутствие возможности проведения срочного микроскопического исследования опухоли при госпитализации больной в ночное время.

Как избежать диагностических ошибок

Основной принцип правильного обследования пациентки – соблюдение алгоритма диагностических мероприятий, исключение неоправданного игнорирования каждого из его пунктов: тщательный сбор анамнеза, физикальное исследование, УЗИ брюшной полости, включая малый таз и забрюшинное пространство, определение уровня опухолевых маркеров в сыворотке крови, аспирационная биопсия эндометрия и микроскопическое исследование полученного материала, изучение кариотипа (у больных с первичной аменореей). Разберем подробнее эти пункты.

Анамнез заболевания позволяет определить правильный вектор исследования. Корректная трактовка жалоб пациентки, физикальный и гинекологический осмотры позволяют заподозрить злокачественную опухоль яичников и провести стартовое обследование больной. К сожалению, на начальных стадиях эпителиальные опухоли (РЯ) протекают бессимптомно. По этой причине при общении с пациенткой прежде всего стоит помнить о факторах риска развития заболевания. Так, высокий риск злокачественных опухолей яичников наблюдается у женщин в возрасте от 49 лет с отягощенным наследственным анамнезом (мутации генов *BRCA1* и *BRCA2*, синдром Линча) и после гиперстимуляции яичников, при использовании заместительной гормональной терапии, эндометриозе, ожирении. Зачастую семиотика РЯ нивелируется сопутствующими заболеваниями. Жалобы у больных РЯ появляются только тогда, когда опухоль выходит за пределы органа. Именно поэтому женщины перименопаузального и пожилого возраста с кардиологическими, гастроэнтерологическими, пульмонологическими, нефрологическими и, в особенности,

гинекологическими заболеваниями должны быть направлены на консультацию онколога. Немаловажными принципами хирургического вмешательства при подозрении на РЯ являются обязательная ревизия органов брюшной полости, включая малый таз, взятие смыва или асцитической жидкости для цитологического исследования, удаление придатков матки на стороне пораженного яичника, биопсия контралатерального яичника, большого сальника, множественная биопсия брюшины и всех подозрительных участков, срочное микроскопическое исследование опухоли, конверсия и выполнение радикальной операции (более того, выполнение радикальной операции должно осуществляться при наличии в штате клиники сертифицированного онкогинеколога) [15].

Прогностические модели в диагностике рака яичников

Необходимость создания удобного и точного алгоритма определения риска РЯ является насущной проблемой, первые шаги к ее решению были предприняты в 1990 г. I. Jacobs и соавт. При попытке установить наиболее точные факторы риска (рассматривались возраст, менопаузальный статус, уровень маркера СА-125) авторы разработали шкалу RMI и показали, что ее чувствительность составляет 85 %, а специфичность – 97 % [16].

В 2010 г. в исследовании II фазы IOTA была доказана эффективность модели выявления злокачественных образований яичников, основанной на специфических изменениях в тканях яичниках, регистрируемых при УЗИ [17]. Модель показала чувствительность 92 % и специфичность 96 %.

В начале XXI века был открыт еще один специфичный для злокачественных новообразований яичников онкомаркер – HE4, кислый гликопротеин из семейства ингибиторов протеиназ, экспрессируемый эпителием органов репродуктивной системы, верхних дыхательных путей, поджелудочной железы [18, 19] и значительно превосходящий СА-125 по чувствительности и специфичности [20]. В 2010 г. R.G. Moore и соавт. предложили новую прогностическую модель – шкалу ROMA, сочетавшую в себе измерения опухолевых маркеров СА-125 и HE4 [21, 22]. В сравнении с RMI шкала ROMA показала чувствительность 85,3 % у больных РЯ I и II стадий по сравнению с 64,7 % в случае шкалы RMI ($p < 0,0001$). Однако в 2011 г., по данным исследования M. Montagnana и соавт., было установлено, что эффективность шкалы ROMA гораздо выше у женщин в постменопаузе, чем у пациенток до менопаузы. Более того, исследования комбинации маркеров HE4 и СА-125 не показали лучших результатов, чем исследование исключительно уровня HE4 [23]. В метаанализе F. Dayyani и соавт. также подтвердили, что шкала ROMA имеет диагностические преимущества в сравнении с изучением

уровней онкомаркеров СА-125 и HE4 только у пациенток с ранним РЯ и в постменопаузе, но уточнили, что в этой группе пациенток эффективность шкалы ROMA выше, чем изучение уровней маркеров по отдельности [24].

В 2016 г. был проведен метаанализ с целью выявления оптимальной прогностической модели для РЯ, в котором сравнивали наиболее распространенную модель оценки RMI, 2 шкалы IOTA (simple rules и LR2) и шкалу ROMA (см. таблицу). Авторы пришли к выводу, что сочетание IOTA simple rules и субъективной оценки ультразвукового диагноза имеет наиболее высокую чувствительность и специфичность (91 и 91 % соответственно) в сравнении со шкалой RMI (чувствительность 75 %, специфичность 92 %) [25].

Учитывая повышенный интерес к проблеме, поиск новых опухолевых маркеров также продолжается. В систематическом обзоре R. T. Fortner и соавт. среди множества открытых опухолеассоциированных антигенов выделяют RhoGDI-AAbs и TUBA1CAAbs с высокой чувствительностью (89,5 и 89 % соответственно), однако с низкой специфичностью (80 и 75 % соответственно). Авторы пришли к выводам, что, во-первых, на данный момент все еще проведено недостаточно крупных исследований, которые могли бы внести уточнения, во-вторых, комбинация новых молекул в виде диагностической панели могла бы служить дополнением к УЗИ и зарекомендовавшим себя онкомаркерам [26].

Скрининг рака яичников

Учитывая описанные выше преимущества в выживаемости больных РЯ на ранних стадиях заболевания, разумеется, идея скрининга РЯ должна была быть проверена. Так, в 1993 г. началось исследование PLCO, в том числе направленное на изучение эффективности скрининга РЯ. В изучаемой группе пациенток ($n = 34253$) в течение 6 лет ежегодно определяли уровень онкомаркера СА-125, в течение 4 лет ежегодно проводили трансвагинальное УЗИ (ТВУЗИ) (при подозрениях на опухоли яичников пациенток направляли на более детальное обследование), в группе сравнения пациентки ($n = 34304$) проходили обычное плановое исследование ежегодно. По результатам проведенного исследования, при медиане наблюдения 12,4 года в группе пациенток, которым проводили скрининг, смертность от РЯ не была ниже, чем в контрольной группе [27]. У больных с ложноположительными результатами скрининга, которым по поводу подозрения на РЯ выполняли хирургические вмешательства, частота серьезных послеоперационных осложнений составила 15 % [27].

Авторы Kentucky Screening Study в своем нерандомизированном исследовании получили более обнадеживающие результаты. При ежегодном ТВУЗИ были

осмотрены 25 327 пациенток за период 1987–2005 гг. В исследование были включены женщины старше 50 лет без признаков РЯ и женщины старше 25 лет без признаков злокачественного новообразования, у которых имелся семейный анамнез заболевания РЯ. Медиана наблюдения составила 5,8 года, при этом 5-летняя выживаемость при РЯ в исследуемой группе была значительно выше (74,8 %), чем у пациенток, которые получали лечение в этом же лечебном учреждении за тот же период времени (53,7 %). К сожалению, полученные результаты не имеют достоверности по причине систематической ошибки различия длительности латентного периода, к тому же исследование было нерандомизированным, что может приводить к эффекту «здорового добровольца» [28].

Идея изучения эффективности скрининга РЯ также была реализована группой ученых из Японии [29]. За период с 1985 по 1999 г. в исследование вошли: в основную группу – 42 688 женщин, в группу сравнения – 40 799 женщин. Протокол скрининга заключался в определении уровня опухолевого маркера СА-125 и выполнении УЗИ (трансабдоминально и трансвагинально с 1990 г.). В исследуемой группе был использован следующий алгоритм: при нормальном уровне маркера СА-125 и данных УЗИ пациентку направляли на следующее обследование через год (и так до 5 ежегодных обследований). Если при обследовании в яичниках были выявлены признаки доброкачественных образований, но не было зарегистрировано повышения уровня СА-125 (и наоборот – при повышении уровня СА-125 без признаков злокачественных опухолей в яичниках), последующий контроль проводили через 3–6 мес. Если у женщины отмечались признаки злокачественных новообразований в яичниках и/или повышение уровня онкомаркера СА-125, пациентку направляли на последующее обследование и хирургическое лечение с обязательным повтором УЗИ и измерением уровня СА-125 до операции. Чувствительность данной схемы, по данным авторов, определена как 77,1 %, а специфичность – 99,9 %. К сожалению, результаты общей выживаемости не были опубликованы, и судить об эффективности программы не представляется возможным.

Исследование, включившее самое большое число пациенток, – UKSTOCS. В исследуемую группу вошли данные 98 305 пациенток (общее число – 202 638 женщин) за период с 2001 по 2005 г. Использованы 2 протокола скрининга, интерпретированные по шкале ROCA: ежегодное ТВУЗИ или ежегодное измерение уровня СА-125 с последующим ТВУЗИ в качестве теста 2-й линии; сравнение проводили с группой пациенток, скрининг которым не выполняли [30]. К сожалению, различий в общей выживаемости по результатам исследования получено не было [31], авторы исследования предполагают, что более

Показатель Parameter	IOTA		ROMA
	simple rules	LR2	
Используемые критерии оценки Diagnostic criteria	<p>Ультразвуковые признаки Ultrasound features</p> <p>В-признаки: однокамерная структура; наличие солидных структур размером <7 мм; наличие акустических теней; гладкое, ровное многокамерное образование с максимальным диаметром <100 мм; отсутствие кровотока в структуре образования (№ 1 по цветовой шкале). М-признаки: образование с нечеткими и неровными контурами; наличие асцита; как минимум 4 папиллярные структуры в образовании; многокамерное образование неправильной формы максимальным диаметром >100 мм; обильный кровоток в образовании (№ 4 по цветовой шкале)</p> <p>B-features: unilocular, presence of solid components with the largest diameter <7 mm, presence of acoustic shadows, smooth multilocular tumor with largest diameter <100 mm, no blood flow (color score 1). M-features: irregular solid tumor, presence of ascites, at least 4 papillary structures, irregular multilocular solid tumor with largest diameter ≥100 mm, very strong blood flow (color score 4)</p>	<p>Возраст и 5 ультразвуковых признаков Age and 5 ultrasound features</p>	<p>Менопаузальный статус, уровень маркеров СА-125 и HE4 Menopausal status, levels of CA-125 and HE4</p>
Способ подсчета Risk calculation	<p>Вычисляется автоматически программным обеспечением современных УЗИ-аппаратов Calculated automatically by the software of ultrasound machines</p>	<p>Критерии УЗИ, менопаузальный статус, уровень маркера СА-125 Ultrasound features, menopausal status and CA-125 level</p> <p>$RMI = U \times M \times CA-125$, где U – критерий УЗИ, M – менопаузальный статус, СА-125 – уровень онкомаркера на момент вычисления. Параметр M имеет 2 значения: 1 – пременопаузальный период, 2 – постменопауза. Параметр U рассчитывается следующим образом: по данным УЗИ вычисляется сумма баллов (многокамерная киста – 1 балл, очаги солидной ткани – 1 балл, двусторонние опухоли – 1 балл, асцит – 1 балл, метастазы в брюшной полости – 1 балл), при сумме 0–1 балл U = 1, при сумме 2–5 баллов U = 3</p> <p>$RMI = U \times M \times CA-125$, where U is ultrasound findings, M is menopausal status, CA-125 is the level of this tumor marker by the moment of this calculation. Menopausal status is either post-menopausal or pre-menopausal. The ultrasound score is calculated by awarding 1 point for each of the abnormal ultrasound findings, including multilocular cyst, solid areas, bilateral lesions, ascites and intraabdominal metastases. U = 1 for 0–1 abnormal findings and 3 for 2 or more abnormal findings</p>	<p>$ROMA (\%) = \exp (PI) / 1 + \exp (PI) \times 100$, где exp – экспонента, PI – прогностический показатель. В пременопаузальном периоде $PI = -12 + 2,38 \times LN [HE4] + 0,0626 \times LN [CA-125]$; в постменопаузе $PI = -8,09 + 1,04 \times LN [HE4] + 0,732 \times LN [CA-125]$, где LN – натуральный логарифм $ROMA (\%) = \exp (PI) / 1 + \exp (PI) \times 100$, where exp is exponent and PI is predictive index. In the pre-menopausal period, $PI = -12 + 2.38 \times LN [HE4] + 0.0626 \times LN [CA-125]$. In the post-menopausal period, $PI = -8.09 + 1.04 \times LN [HE4] + 0.732 \times LN [CA-125]$, where LN is natural logarithm</p>

Показатель Parameter	ЮТА		ROMA
	simple rules	LR2	
Интерпретация Interpretation	<p>Образование классифицируется как злокачественное, если имеется как минимум 1 М-признак и не определяются В-признаки, и как доброкачественное, если имеется хотя бы 1 В-признак и отсутствуют М-признаки. Если образование не имеет ни одного М- или В-признака или имеет оба признака, оно классифицируется как неопределенное</p> <p>The tumor is classified as malignant if it exhibits at least 1 M-feature and no B-features. The tumor is classified as benign if it exhibits at least 1 B-feature and no M-features. If the tumor exhibits neither B- nor M-features or both B- and M-features, it cannot be classified or inconclusive</p>	<p>При повышении значения РОМ (возможная малигнизация) >0,1 следует направить пациентку на обсуждение мультидисциплинарной команды или дообследование</p> <p>Cases with a high probability of malignancy (> 0.1) should be discussed by a multidisciplinary team or referred to additional examination</p>	<p>В пременопаузальном периоде ROMA $\geq 11,4\%$ означает высокий риск, ROMA <11,4% — низкий риск. В постменопаузе ROMA $\geq 29,9\%$ означает высокий риск, ROMA <29,9% — низкий риск</p> <p>In premenopausal women, ROMA $\geq 11,4\%$ indicates high risk, whereas ROMA <11,4% indicates low risk. In postmenopausal women, ROMA $\geq 29,9\%$ indicates high risk, whereas ROMA <29,9% indicates low risk</p>
		<p>Если значение RMI > 250, следует направить пациентку на обсуждение мультидисциплинарной команды или дообследование</p> <p>Cases with RMI > 250 should be discussed by a multidisciplinary team or referred to additional examination</p>	

Примечание. УЗИ — ультразвуковое исследование, ЮТА — Международный анализ опухолей яичников, LR2 — логистическая регрессионная модель 2, RMI — индекс риска злокачественности, ROMA — алгоритм расчета риска эпителиального рака яичников.
Note. US — ultrasound examination, ЮТА — International Ovarian Tumor Analysis, LR2 — Logistic Regression model 2, RMI — Risk of Ovarian Malignancy Algorithm.

оптимистичные результаты можно ожидать через 4 года наблюдения за пациентками.

Параллельно исследованию UKSTOCS (с 2001 по 2011 г.) в США было проведено проспективное нерандомизированное исследование по изучению скрининга РЯ путем определения уровня маркера СА-125 с использованием шкалы ROCA. При низком риске пациенткам предлагали выполнять измерение уровня СА-125 ежегодно, при умеренном – повторять измерение уровня онкомаркера через 3 мес, при высоком – выполнять ТВУЗИ. Авторы показали, что специфичность метода составляет 99,9 % [32], однако из-за дизайна исследования осталось неясным, влияет ли этот протокол на конечную цель любого скрининга – увеличение частоты выявляемости РЯ.

Заключение

Ранняя диагностика РЯ до сих пор является нерешенной проблемой. К сожалению, программы скрининга, которые могли бы улучшить ситуацию, на данный момент не показали увеличения частоты

выявляемости РЯ у пациенток. В то же время современные инструментальные методы и методология обследований обладают высокой чувствительностью и специфичностью, что превращает их в руках компетентного специалиста в удобный и надежный инструмент. Поиск подходов к диагностике продолжается: ожидаются исследования по оценке эффективности новых онкомаркеров, равно как и результаты UKSTOCS.

Резюмируя вышесказанное, хотелось бы вновь обратить внимание на ключевые моменты обследования пациенток: тщательный сбор анамнеза, выполнение УЗИ органов брюшной полости и малого таза, измерение уровня опухолевого маркера СА-125, которые, как показали последние исследования, имеют специфичность до 99,9 % [32] и чувствительность до 89,4 % [33]. Таким образом, решающим фактором в диагностике, а значит, и в лечении РЯ остается соблюдение необходимого алгоритма объема исследования и правильное выполнение хирургического пособия.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- De Angelis R., Sant M., Coleman M.P. et al. Cancer survival in Europe 1999–2007 by country and age: results of EURO-CARE-5—a population-based study. *Lancet Oncol* 2014;15(1):23–34. PMID: 24314615. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70546-1.
- Baldwin L.A., Huang B., Miller R.W. et al. Ten-year relative survival for epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 2012;120(3):612–8. PMID: 22914471. DOI: 10.1097/AOG.0b013e318264f794.
- Flam F., Einhorn N., Sjøvall K. Symptomatology of ovarian cancer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1988;27(1):53–7. PMID: 3338609.
- ACOG Committee on Gynecologic Practice. The role of the generalist obstetrician-gynecologist in the early detection of ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2002;87(3):237–9. PMID: 12492084.
- Walker J.L., Powell C.B., Chen L.M. et al. Society of Gynecologic Oncology recommendations for the prevention of ovarian cancer. *Cancer* 2015;121(13):2108–20. PMID: 25820366. DOI: 10.1002/cncr.29321.
- Abduljabbar H.S., Bukhari Y.A., Al Hachim E.G. et al. Review of 244 cases of ovarian cysts. *Saudi Med J* 2015;36(7):834–8. PMID: 26108588. DOI: 10.15537/smj.2015.7.11690.
- Mubarak F., Alam M.S., Akhtar W. et al. Role of multidetector computed tomography (MDCT) in patients with ovarian masses. *Int J Womens Health* 2011;(3):123–6. PMID: 21573148. DOI: 10.2147/IJWH.S15501.
- Iyer V.R., Lee S.I. MRI, CT and PET/CT for ovarian cancer detection and adnexal lesion characterization. *AJR Am J Roentgenol* 2010;194(2):311–21. PMID: 20093590. DOI: 10.2214/AJR.09.3522.
- Prakash P., Cronin C.G., Blake M.A. Role of PET/CT in ovarian cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2010;194(6):W464–70. PMID: 20489063. DOI: 10.2214/AJR.09.3843.
- Timmerman D., Testa A.C., Bourne T. et al. Logistic regression model to distinguish between the benign and malignant adnexal mass before surgery: a multicenter study by the International Ovarian Tumor Analysis Group. *J Clin Oncol* 2005;23(34):8794–801. PMID: 16314639. DOI: 10.1200/JCO.2005.01.7632.
- Timmerman D., Valentin L., Bourne T.H. et al. Terms, definitions and measurements to describe the sonographic features of adnexal tumors: a consensus opinion from the International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) Group. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;16(5):500–5. PMID: 11169340. DOI: 10.1046/j.1469-0705.2000.00287.x.
- Moss E.L., Hollingworth J., Reynolds T.M. The role of CA-125 in clinical practice. *J Clin Pathol* 2005;58(3):308–12. PMID: 15735166. DOI: 10.1136/jcp.2004.018077.
- Никогосян С.О., Кузнецов В.В. Современная диагностика рака яичников. *Российский онкологический журнал* 2013;(5):52–6. [Nikogosyan S.O., Kuznetsov V.V. Current diagnostics of ovarian cancer. *Rossiyskiy onkologicheskii zhurnal = Russian Journal of Oncology* 2013;(5):52–6. (In Russ.)].
- Новикова Е.Г., Сухина Н.Г., Иванов В.П. Ошибки в диагностике и лечении редких форм злокачественных опухолей яичников, выявленных при лапароскопии. Доступно по: <https://rosoncweb.ru/library/congress/ru/06/56.php>. [Novikova E.G., Sukhina N.G., Ivanov V.P. Errors in the diagnosis and management of rare ovarian cancers detected by laparoscopy. Available at: <https://rosoncweb.ru/library/congress/ru/06/56.php>. (In Russ.)].
- Dodge J.E., Covens A.L., Lacchetti C. et al. Management of a suspicious adnexal mass: a clinical practice guideline. *Curr Oncol* 2012;19(4):e244–57. PMID: 22876153. DOI: 10.3747/co.19.980.
- Jacobs I., Oram D., Fairbanks J. et al. A risk of malignancy index incorporating CA 125, ultrasound and menopausal status for the accurate preoperative diagnosis of ovarian cancer. *Br J Obstet Gynaecol* 1990;97(10):922–9. PMID: 2223684.
- Timmerman D., Ameye L., Fischerova D. et al. Simple ultrasound rules to distinguish between benign and malignant adnexal masses before surgery: prospective validation by IOTA group. *BMJ* 2010;341:c6839. DOI: 10.1136/bmj.c6839.

18. Hellstrom I., Raycraft J., Hayden-Ledbetter M. et al. The HE4 (WFDC2) protein is a biomarker for ovarian carcinoma. *Cancer Res* 2003;63(13):3695–700. PMID: 12839961.
19. Drapkin R., von Horsten H.H., Lin Y. et al. Human epididymis protein 4 (HE4) is a secreted glycoprotein that is overexpressed by serous and endometrioid ovarian carcinomas. *Cancer Res* 2005;65(6):2162–9. PMID: 15781627. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-04-3924.
20. Montagnana M., Lippi G., Ruzzenente O. et al. The utility of serum human epididymis protein 4 (HE4) in patients with a pelvic mass. *J Clin Lab Anal* 2009;23(5):331–5. PMID: 19774626. DOI: 10.1002/jcla.20340.
21. Moore R.G., Jabre-Raughley M., Brown A.K. et al. Comparison of a novel multiple marker assay versus the Risk of Malignancy Index for the prediction of epithelial ovarian cancer in patients with a pelvic mass. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203(3):228.e1–6. PMID: 20471625. DOI: 10.1016/j.ajog.2010.03.043.
22. Moore R.G., Brown A.K., Miller M.C. et al. Utility of a novel serum tumor biomarker HE4 in patients with endometrioid adenocarcinoma of the uterus. *Gynecol Oncol* 2008;110(2):196–201. PMID: 18495222. DOI: 10.1016/j.ygyno.2008.04.002.
23. Montagnana M., Danese E., Ruzzenente O. et al. The ROMA (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm) for estimating the risk of epithelial ovarian cancer in women presenting with pelvic mass: is it really useful? *Clin Chem Lab Med* 2011;49(3):521–5. PMID: 21288178. DOI: 10.1515/CCLM.2011.075.
24. Dayyani F., Uhlig S., Colson B. et al. Diagnostic performance of risk of ovarian malignancy algorithm against CA-125 and HE4 in connection with ovarian cancer: a meta-analysis. *Int J Gynecol Cancer* 2016;26(9):1586–93. PMID: 27540691. DOI: 10.1097/IGC.0000000000000804.
25. Meys E.M., Kaijser J., Kruitwagen R.F. et al. Subjective assessment versus ultrasound models to diagnose ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* 2016;(58):17–29. PMID: 26922169. DOI: 10.1016/j.ejca.2016.01.007.
26. Fortner R.T., Damms-Machado A., Kaaks R. Systematic review: tumor-associated antigen autoantibodies and ovarian cancer early detection. *Gynecol Oncol* 2017;147(2):465–80. PMID: 28800944. DOI: 10.1016/j.ygyno.2017.07.138.
27. Buys S.S., Partridge E., Black A. et al. Effect of screening on ovarian cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2011;305(22):2295–303. PMID: 21642681. DOI: 10.1001/jama.2011.766.
28. Jacobs I., Menon U. Can ovarian cancer screening save lives? The question remains unanswered. *Obstet Gynecol* 2011;118(6):1209–11. PMID: 22105248. DOI: 10.1097/AOG.0b013e31823b49b3.
29. Kobayashi H., Yamada Y., Sado T. et al. A randomized study of screening for ovarian cancer: a multicenter study in Japan. *Int J Gynecol Cancer* 2008;18(3):414–20. PMID: 17645503. DOI: 10.1111/j.1525-1438.2007.01035.x.
30. Skates S.J., Xu F.J., Yu Y.H. et al. Toward an optimal algorithm for ovarian cancer screening with longitudinal tumor markers. *Cancer* 1995;76(10 Suppl):2004–10. PMID: 8634992.
31. Thornton J.G., Bewley S. Ovarian cancer screening: UKCTOCS trial. *Lancet* 2016;387(10038):2601–2. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30846-7.
32. Lu K.H., Skates S., Hernandez M.A. et al. A 2-stage ovarian cancer screening strategy using the Risk of Ovarian Cancer Algorithm (ROCA) identifies early stage incident cancers and demonstrates high positive predictive value. *Cancer* 2013;119(19):3454–61. PMID: 23983047. DOI: 10.1002/cncr.28183.
33. Menon U., Gentry-Maharaj A., Hallett R. et al. Sensitivity and specificity of multimodal and ultrasound screening for ovarian cancer, and stage distribution of detected cancers: results of the prevalence screen of the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS). *Lancet Oncol* 2009;10(4):327–40. PMID: 19282241. DOI: 10.1016/S1470-2045(09)70026-9.

Вклад авторов

С.О. Никогосян: написание текста рукописи;
А.З. Загаштоков: обзор публикаций по теме статьи с оценкой их актуальности;
Н.Е. Левченко: написание текста рукописи, научное редактирование;
М.М. Тхакохов: обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contributions

S.O. Nikoghosyan: article writing;
A.Z. Zagashtokov: review of publications of the article's theme with an assessment of their relevance;
N.E. Levchenko: article writing, scientific editing;
M.M. Thakokhov: review of publications of the article's theme.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Статья поступила: 15.03.2018. **Принята к публикации:** 14.05.2018.

Article received: 15.03.2018. **Accepted for publication:** 14.05.2018.