

Алгоритм дифференциальной диагностики новообразований яичников у пациенток репродуктивного периода: проспективное исследование

Н.М. Подзолкова¹, В.Б. Осадчев^{1,2}, К.В. Бабков^{1,2}, Н.Е. Сафонова^{1,2}

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

²ГБУЗ «ГКБ им. Д.Д. Плетнева» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

Аннотация

Цель. Оценить эффективность различных методов предоперационной диагностики и разработать алгоритм обследования пациенток репродуктивного возраста с новообразованиями яичников.

Материалы и методы. В исследование были включены 100 пациенток, прооперированных в гинекологическом и онкогинекологическом отделениях ГБУЗ «ГКБ им. Д.Д. Плетнева» (Москва) в период с сентября 2019 по декабрь 2020 гг. Критериями включения были: репродуктивный возраст (18–40 лет включительно); одно-/двусторонний характер поражения яичника; новообразование яичника, существующее не менее 3 мес и подтвержденное данными инструментальных методов исследования; размеры патологического образования яичника по данным инструментального обследования ≥ 30 мм; нормальный/повышенный уровень биохимических маркеров и диагностических расчетных индексов: Carbohydrate Antigen 125 (CA 125), Carbohydrate Antigen 19-9, Carcinoembryonic Antigen, Human Epididymis protein 4 (HE4), Risk of Ovarian Malignancy Algorithm (ROMA), Risk of Malignancy Index (RMI). Всем пациенткам проведено определение уровня онкомаркеров CA 125 и HE4 с последующим расчетом индексов RMI и ROMA для пременопаузы, выполнено ультразвуковое исследование в режиме серой шкалы с доплерометрической оценкой кровотока. Далее производили контраст-усиленное ультразвуковое исследование (КУУЗИ).

Результаты. Чувствительность (Se) Ovarian-Adnexal Imaging-Reporting-Data System (O-RADS) в прогнозировании злокачественности опухоли составила 84,8% (95% доверительный интервал – 95% ДИ 80–88), специфичность (Sp) – 88,1% (95% ДИ 85–91), диагностическая точность (Acc) – 0,86 (95% ДИ 0,82–0,90), отношение шансов (ОШ) – 41,18 (95% ДИ 21,0–80,7), площадь под кривой (area under the curve, AUC) 0,744. Se КУУЗИ в прогнозировании злокачественности составила 90,9% (95% ДИ 85–95), Sp – 92,5% (95% ДИ 89–97), Acc – 0,92 (95% ДИ 0,88–0,96), ОШ – 150,0 (95% ДИ 76,5–294,0), AUC 0,895.

Заключение. Пациенткам с O-RADS 2 показано наблюдение гинеколога в течение 6 мес с проведением контрольного ультразвукового исследования 1 раз в 3 мес. При выявлении критериев O-RADS 3 в качестве предоперационной диагностики следует включать определение онкомаркеров и проведение оперативного лечения в условиях гинекологического стационара с последующим морфологическим исследованием полученного материала. Определение критериев O-RADS 4 и O-RADS 5 требует проведения дополнительных методов обследования, таких как исследование онкомаркеров (CA 125, HE4, ROMA, RMI), КУУЗИ и магнитно-резонансная томография. КУУЗИ продемонстрировало высокую диагностическую эффективность при наличии критериев O-RADS 4, что позволило предопределить необходимую тактику ведения пациенток со «сложными» опухолями. При неясной характеристике новообразования необходимо рассмотреть возможность оперативного лечения в условиях онкологического стационара.

Ключевые слова: диагностика, онкомаркеры, ультразвуковое исследование с внутривенным контрастированием, опухоль яичника, ультразвуковое исследование, O-RADS

Для цитирования: Подзолкова Н.М., Осадчев В.Б., Бабков К.В., Сафонова Н.Е. Алгоритм дифференциальной диагностики новообразований яичников у пациенток репродуктивного периода: проспективное исследование. Гинекология. 2022;24(2):80–87. DOI: 10.26442/20795696.2022.2.201387

Актуальность

Несмотря на длительную историю, проблема ранней диагностики опухолей яичников в практической гинекологии продолжает оставаться нерешенной [1]. В России централизованный учет ведется только в отношении злокачественных новообразований яичников, между тем как на долю доброкачественных опухолей приходится примерно 75–80% всех выявленных новообразований придатков [2].

К сожалению, об эффективных методах раннего обнаружения новообразований яичников говорить сложно, поскольку программа скрининга не разработана или трудновы-

полнима [3]. Скрининговые программы, предложенные для ранней диагностики рака шейки матки (бимануальное гинекологическое обследование и взятие мазков с поверхности шейки матки и цервикального канала для цитологического исследования), малоэффективны в отношении рака яичников [4, 5]. Скрининговое ультразвуковое исследование (УЗИ) и определение уровня онкомаркеров крови, специфичных для новообразований яичников, не входят в обязательную программу диагностики и, несмотря на большую доказательную базу, несут преимущественно рекомендательный характер [4, 6]. Также необходимо учитывать пул пациенток,

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Сафонова Наталья Евгеньевна – аспирант каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ДПО РМАНПО, врач акушер-гинеколог ГБУЗ «ГКБ им. Д.Д. Плетнева». E-mail: rediska2406@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-9949-9192

Подзолкова Наталия Михайловна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0001-9183-7030

Осадчев Василий Борисович – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ДПО РМАНПО, зав. гинекологическим отд-нием, врач акушер-гинеколог ГБУЗ «ГКБ им. Д.Д. Плетнева». E-mail: vosadchev@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5351-0854

Бабков Кирилл Владимирович – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ДПО РМАНПО, врач акушер-гинеколог ГБУЗ «ГКБ им. Д.Д. Плетнева». ORCID: 0000-0001-6260-2734

[✉]Natalia E. Safonova – Graduate Student, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Pletnev City Clinical Hospital. E-mail: rediska2406@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-9949-9192

Natalia M. Podzolkova – D. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. ORCID: 0000-0001-9183-7030

Vasilii B. Osadchev – Cand. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: vosadchev@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5351-0854

Kirill V. Babkov – Cand. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Pletnev City Clinical Hospital. E-mail: kirill.babkov@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6260-2734

The differential diagnosis algorithm of ovarian tumors in reproductive patients: a prospective study

Natalia M. Podzolkova¹, Vasilii B. Osadchev^{1,2}, Kirill V. Babkov^{1,2}, Natalia E. Safonova^{1,2}

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

²Pletnev City Clinical Hospital, Moscow, Russia

Abstract

Aim. The aim of the study was to evaluate the efficiency of different methods of preoperative diagnostics and to develop an algorithm for examining patients of reproductive age with ovarian tumors.

Materials and methods. The study included 100 patients operated in the gynecological and oncogynecological departments of Pletnev State Clinical Hospital (Moscow) in the period from Sep 2019 to Dec 2020. The inclusion criteria were reproductive age (18–40 years); unilateral/bilateral nature of ovarian lesion; ovarian tumor existing for at least 3 months and confirmed by the data of instrumental research methods; the size of the pathological formation of the ovary according to instrumental examination ≥ 30 mm; normal/elevated level of biochemical markers and diagnostic calculation indices: Carbohydrate Antigen 125 (CA 125), Carbohydrate Antigen 19-9, Carcinoembryonic Antigen, Human Epididymis protein 4 (HE4), Risk of Ovarian Malignancy Algorithm (ROMA), Risk of Malignancy Index (RMI). All patients underwent determination of the level of cancer markers CA 125 and HE4, followed by calculation of the RMI and ROMA indices for premenopause, gray scale ultrasound examination with Doppler blood flow assessment was performed. Next, a contrast-enhanced ultrasound examination (CEUS) was performed.

Results. Sensitivity (Se) of the Ovarian-Adnexal Imaging-Reporting-Data System (O-RADS) in predicting tumor malignancy was 84.8% (95% confidence interval – 95% CI 80–88), specificity (Sp) – 88.1% (95% CI 85–91), accuracy (Acc) – 0.86 (95% CI 0.82–0.90), odds ratio (OR) – 41.18 (95% CI 21.0–80.7), area under the curve (AUC) 0.744. Se of CEUS in predicting malignancy was 90.9% (95% CI 85–95), Sp – 92.5% (95% CI 89–97), Acc – 0.92 (95% CI 0.88–0.96), OR – 150.0 (95% CI 76.5–294.0), AUC 0.895.

Conclusion. Patients with O-RADS 2 are shown to be monitored by a gynecologist for 6 months with a control ultrasound examination once every 3 months. When O-RADS 3 criteria are identified, it is recommended to include the determination of cancer markers and surgical treatment in a gynecological hospital with subsequent morphological examination of the obtained material as a preoperative diagnosis. The identification of O-RADS 4 and O-RADS 5 criteria requires additional examination methods, such as the study of cancer markers (CA 125, HE4, ROMA, RMI), contrast-enhanced ultrasound (CEUS) and magnetic resonance imaging. CEUS showed high diagnostic efficiency in the presence of O-RADS 4 criteria, which made it possible to determine the necessary management tactics for patients with «complex» tumors. If the characteristics of the tumor are unclear, it is necessary to consider the possibility of surgical treatment in an oncological hospital.

Keywords: diagnostics, cancer markers, contrast-enhanced ultrasound examination, ovarian tumor, ultrasound, O-RADS

For citation: Podzolkova NM, Osadchev VB, Babkov KV, Safonova NE. The differential diagnosis algorithm of ovarian tumors in reproductive patients: a prospective study. *Gynecology*. 2022;24(2):80–87. DOI: 10.26442/20795696.2022.2.201387

которые сомневаются в необходимости обследования вообще или боятся, что у них «что-то найдут». Они самостоятельно не обращаются к врачу или откладывают визит к нему до последнего момента. Отсутствие патогномоничных или высокоспецифичных клинических симптомов опухолей яичников затрудняет своевременную диагностику новообразований, увеличивает частоту значительных по объему urgentных хирургических вмешательств, в том числе в непрофильных отделениях. В исследовании В. Goff показано, что более 75% оперативных вмешательств при новообразованиях придатков проводится без участия гинеколога-онколога, хотя именно они в 2 раза чаще выполняют оптимальный объем хирургического пособия, нежели гинекологи и общие хирурги [7]. 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 [7–10]. В то же время излишний радикализм и необоснованный объем оперативных вмешательств у пациенток репродуктивного возраста с доброкачественными опухолями яичников неблагоприятно влияют на овариальный резерв и существенно увеличивают число больных с преждевременной недостаточностью яичников [11].

Другой нерешенной проблемой остается регламентированное клиническими протоколами относительно длительное (от 3 до 12 мес) наблюдение за больными с образованиями яичников без уточненного морфологического диагноза, а также недостаточное использование всех современных диагностических методов, имеющих солидную доказательную базу [6, 12].

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 топика образования, распространенности патологического процесса и получение гистологического материала, поскольку именно морфологическое исследование является основополагающим в постановке диагноза. Срочное интраоперационное морфологическое исследование проводится далеко не всегда, несмотря на его высокую информативность: чувствительность (Se) – 98,7%, специфичность (Sp) – 99% [13].

Ввиду вышесказанного современная стратегия ведения пациенток с объемными новообразованиями придатков матки направлена в первую очередь на активное выявление групп риска возникновения злокачественных опухолей яичников [6], что позволяет не только улучшить дооперационное обследование, но и оптимизировать тактику ведения больных [14].

Согласно современным рекомендациям, группа высокого риска предполагает установленное носительство мутаций, предрасполагающих к наследственному раку яичников: мутации генов *BRCA1*, *BRCA2*, *P53*, *STK11* (синдром Пейтса–Егерса), мутации генов репарации ДНК (*MLH1*, *PMS2*, *MSH2*, *MSH6*, *EPCAM* – синдром Линча), мутации гена *RAD51C* (анемия Фанкони). 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 Risk of Malignancy Index (RMI) ≥ 250 ; значение индекса Risk of Ovarian Malignancy Algorithm

(ROMA) $\geq 7,39\%$ в пременопаузе; показатель ROMA $\geq 25,29\%$ в постменопаузе [6].

Для группы умеренного риска характерно наличие в анамнезе злокачественного новообразования экстраовариальной локализации; выявление объемного образования яичников кистозного строения в постменопаузе; сочетание 2 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 [6].

Современная диагностика опухолей яичников требует проведения комплекса диагностических мероприятий, позволяющих персонализировать тактику ведения пациенток [15]. Наиболее актуально это для женщин репродуктивного возраста, так как лечение заболевания может сказаться на перспективе реализации репродуктивной функции.

Цель исследования – оценить эффективность различных методов предоперационной диагностики и разработать алгоритм обследования пациенток репродуктивного возраста с новообразованиями яичников.

Материалы и методы

Условия проведения

В исследование были включены 100 пациенток, прооперированных по поводу новообразований яичников в гинекологическом и онкогинекологическом отделениях ГБУЗ «ГКБ им. Д.Д. Плетнева» в период с сентября 2019 по декабрь 2020 гг.

Критерии соответствия

Критерии включения:

- репродуктивный возраст (18–40 лет включительно);
- пациентки, относящиеся к группе низкого риска по злокачественному новообразованию яичника;
- одно-/двусторонний характер поражения яичника;
- новообразование яичника, существующее не менее 3 мес и подтвержденное данными инструментальных методов исследования (УЗИ, компьютерной томографии – КТ и магнитно-резонансной томографии – МРТ);
- размеры патологического образования яичника по данным инструментального обследования (УЗИ, КТ, МРТ) ≥ 30 мм;
- нормальный/повышенный уровень биохимических маркеров и диагностических расчетных индексов: Carbohydrate Antigen 125 (CA 125), Carbohydrate Antigen 19-9 (CA 19-9), Carcinoembryonic Antigen (CEA), Human Epididymis protein 4 (HE4), ROMA, RMI.

Пациентки, имевшие 2 балла по Ovarian-Adnexal Imaging-Reporting-Data System (O-RADS), были включены в исследование после наблюдения в течение 3–12 мес при отсутствии динамики размеров новообразования и/или при наличии жалоб.

Критерии не включения:

- анамнестические данные или наличие на момент исследования злокачественного новообразования;

- пациентки, относящиеся к группе умеренного и высокого риска по злокачественному новообразованию яичника;
- беременность;
- грудное вскармливание на момент проведения исследования;
- тяжелая соматическая патология (инфаркт миокарда, цирроз печени, аритмии, хроническая болезнь почек, сахарный диабет).

Критериями исключения из исследования были случаи, при которых УЗ-картина трактовалась как O-RADS 0 и O-RADS 1 и представляла нормальную структуру яичника, а также случаи ошибочного включения пациентки с нарушением критериев не включения.

Всем пациенткам помимо детального изучения семейного, акушерско-гинекологического и соматического анамнеза проведено определение уровня онкомаркеров CA 125 и HE4 (ARCHITECT, Abbott, США) с последующим расчетом индексов RMI и ROMA для пременопаузы (референсные значения: CA 125 < 35 Ед/мл, HE4 < 70 пмоль/л, RMI < 200 баллов, ROMA < 7,4%).

В качестве предоперационной диагностики всем пациенткам выполнено УЗИ в режиме серой шкалы с доплерометрической оценкой кровотока (аппарат Voluson E8 Expert, GE Medical Systems, MA, США).

Оценку изображения осуществляли согласно критериям O-RADS 2018 г. [12]:

- 1 – нормальный яичник;
- 2 – с наибольшей вероятностью (менее 1%) доброкачественная опухоль;
- 3 – с низким риском злокачественности (1–10%);
- 4 – со средним риском злокачественности (10–50%);
- 5 – с высоким риском злокачественности (>50%).

Больных, у которых новообразования соответствовали критериям O-RADS 4–5, предварительно направляли на консультацию к врачу-онкогинекологу для определения объема оперативного лечения и выбора подраздела, в котором будет осуществлена операция (гинекологическое или онкогинекологическое отделение).

На II этапе пациенткам производилось контраст-усиленное звуковое исследование (КУУЗИ). Препарат был приготовлен непосредственно перед исследованием согласно инструкции производителя по применению препарата. Болюсно в кубитальную вену вводили 2,5 мл препарата и затем 10 мл 0,9% физиологического раствора. Исследование выполняли в режиме реального времени с использованием аппарата Voluson E8 Expert (GE Medical Systems, MA, США).

Всем пациенткам после обследования и подтверждения наличия объемного образования яичника(ов) проведено хирургическое лечение в условиях гинекологического или онкогинекологического отделения согласно стандартам оказания медицинской помощи.

Данные предоперационного обследования сопоставляли с результатами послеоперационного морфологического исследования. При подтверждении злокачественного характера новообразования яичника по данным гистологического исследования пациенток направляли на дальнейшее лечение к онкологу, а данные предоперационного обследования использовали с целью оценки диагностической эффективности.

Этическая экспертиза

Проведение исследования одобрено на заседании Комитета по этике научных исследований ФГБОУ ДПО РМАНПО

Таблица 1. Гистологические типы новообразований яичников**Table 1. Histological types of ovarian tumors**

Гистологический тип	Группы, n (%)	
	O-RADS 2–3 (n=67)	O-RADS 4–5 (n=33)
Дермоидная киста (зрелая тератома) 9080/0	17 (25,4)	4 (12,1)
Эндометриоидная киста (эндометриома)	29 (43,3)	3 (9,1)
Серозная цистаденома 8441/0	11 (16,4)	2 (6,1)
Муцинозная цистаденома 8470/0	2 (3,0)	3 (9,1)
Пограничная опухоль 8313/1	0 (0)	1 (3,0)
Функциональные и простые кисты яичника	3 (4,5)	0 (0)
Злокачественная опухоль яичника 8460/3, 8461/3	3 (4,5)	18 (54,5)
Фиброма яичника 8810/0	0 (0)	1 (3,0)
Сочетанные доброкачественные новообразования (Д+Э, Ц+Э, Ц+Д)	2 (3,0)	1 (3,0)

Примечание. Д – дермоидная киста, Э – эндометриоидная киста, Ц – цистаденома.

(протокол № 12 от 11.12.2018). От всех пациенток, принявших участие в исследовании, было получено письменное информированное добровольное согласие на обработку персональных данных, проведение КУУЗИ, а также последующего хирургического лечения.

Статистический анализ

Статистическую обработку данных производили при помощи программ Statistica v. 10 (StatSoft Inc., США) и Microsoft Excel, 2010 (США). Сравнение двух групп по количественным шкалам осуществляли на основе непараметрического критерия Манна–Уитни. Статистическую значимость различных значений для бинарных и номинальных показателей определяли с использованием критерия χ^2 Пирсона. Для описания количественных показателей использовали среднее значение и стандартное отклонение ($M \pm S$). Уровень статистической значимости был зафиксирован на уровне вероятности ошибки $p \leq 0,05$. Определяли чувствительность (Se) и специфичность (Sp), 95% доверительный интервал (95% ДИ), предсказательную ценность положительного (PPV) и отрицательного (NPV) результатов, отношение правдоподобия положительного (LR+) и отрицательного (LR-) результатов теста, диагностическую эффективность (точность) теста (Accuracy, Acc), отношение шансов (ОШ). Для расчета показателей были построены таблицы 2x2. Производили ROC-анализ с расчетом площади под кривой (area under the curve, AUC).

Результаты

Участницы исследования

Нами установлено, что 67 (67%) пациенток соответствовали критериям международной терминологии O-RADS 2–3 (низкий риск злокачественности), 33 (33%) пациентки – критериям O-RADS 4–5 (средний и высокий риск злокачественности).

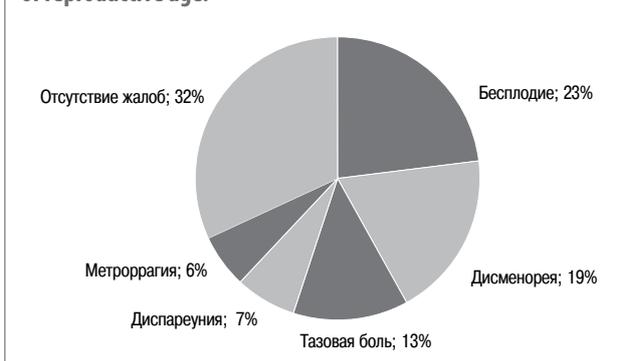
Средний возраст обследуемых пациенток составил $32,7 \pm 6,72$ года. Основные жалобы, предъявленные пациентками в предоперационном периоде, представлены на рис. 1.

Основные результаты исследования

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

Таблица 2. Распределение опухолей яичников в группах по гистологическому типу**Table 2. Histological types of ovarian tumors in groups**

Гистологический диагноз	O-RADS 2–3 (низкий риск)	O-RADS 4–5 (умеренный и высокий риск)	Общее число
Злокачественное новообразование	3	18	21
Доброкачественное новообразование	64	15	79
Общее число	67	33	100

Рис. 1. Структура жалоб при новообразованиях яичника у женщин репродуктивного возраста.**Fig. 1. The structure of complaints in ovarian tumors in women of reproductive age.**

Распределение ретенционных образований и опухолей по гистологическому типу представлено в табл. 1. В структуре заболеваемости преобладали эндометриоидные кисты яичников – 32%; 21% новообразований был представлен дермоидными кистами, 18% приходилось на серозные и муцинозные цистаденомы, 18% – на функциональные кисты и кисты желтого тела. Показания к удалению фолликулярных кист присутствовали только у пациенток, имевших симптомы (отсутствие эффекта от консервативной терапии в течение 3 и более мес, рецидивирующий характер образований, а также ошибки интерпретации данных дооперационного обследования).

Согласно результатам гистологического исследования, из 100 опухолей яичников в 21 (21%) наблюдении диагностирован злокачественный характер новообразований, в 79 (79%) случаях удаленные новообразования были доброкачественными (табл. 2).

Далее был произведен расчет диагностической эффективности опухолевых маркеров, данные представлены в табл. 3.

Значения опухолевых маркеров и индексов злокачественности при доброкачественных и злокачественных новообразованиях яичника представлены в табл. 4.

Нами установлено, что Se системы O-RADS в прогнозировании злокачественности опухоли составила 84,8% (95% ДИ 80–88), Sp – 88,1% (95% ДИ 85–91), LR+ был равен 3,5 (95% ДИ 1,37–5,45), LR- составил 0,085 (95% ДИ 0,001–0,09). PPV и NPV составили 78,7 и 92,2% соответственно, Acc – 0,86 (95% ДИ 0,82–0,90), ОШ 41,18 (95% ДИ 21,0–80,7); AUC 0,744.

При оценке данных УЗИ согласно классификации O-RADS наиболее характерными признаками злокачественного процесса были утолщение стенки капсулы, солидные и папиллярные компоненты, наличие центрального кровотока, асцит ($p < 0,05$ для всех переменных). Такие параметры, как размер опухоли, наличие перегородок и неоднородное

Таблица 3. Диагностическая эффективность опухолевых маркеров (СА 125, HE4) и диагностических индексов (RMI, ROMA)
Table 3. Diagnostic value of tumor markers (CA 125, HE4) and diagnostic indices (RMI, ROMA)

	Se, % (95% ДИ)	Sp, % (95% ДИ)	PPV, %	NPV, %	LR+ (95% ДИ)	LR- (95% ДИ)	OR	Acc, % (95% ДИ)	AUC
CA 125	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
CA 125+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

Таблица 4. Значения опухолевых маркеров и индексов злокачественности при новообразованиях яичников
Table 4. Values of tumor markers and malignancy indices in ovarian tumors

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

содержимое в структуре новообразований яичника не являются обязательными признаками, указывающими на злокачественный характер опухоли. Наиболее неоднозначными для интерпретации УЗ-изображения в режиме серой шкалы были жировые и солидные компоненты капсулы новообразований. Именно поэтому при оценке данных системы O-RADS у 5 (5%) пациенток были получены ложноотрицательные результаты.

Se КУУЗИ в прогнозировании злокачественности составила 90,9% (95% ДИ 85–95), Sp – 92,5% (95% ДИ 89–97), LR+ – 6,0 (95% ДИ 4,27–8,31), LR- – 0,05 (95% ДИ 0,001–0,08). PPV и NPV были равны 85,7 и 95,4% соответственно, Acc – 0,92 (95% ДИ 0,88–0,96). ОШ 150,0 (95% ДИ 76,5–294,0), AUC 0,895.

При проведении КУУЗИ пациенткам, имевшим низкий и умеренный риск злокачественности (n=67), согласно классификации O-RADS было установлено накопление контраста в капсуле образования в 58 (86,6%) случаях, а солидные включения накапливали контрастный препарат в 12 (17,9%) наблюдениях. Для пациенток с высоким риском злокачественности (n=33) в 20 (60,6%) наблюдениях была характерна выраженная смешанная периферическая и центральная васкуляризация образований при контрастном усилении.

Обсуждение

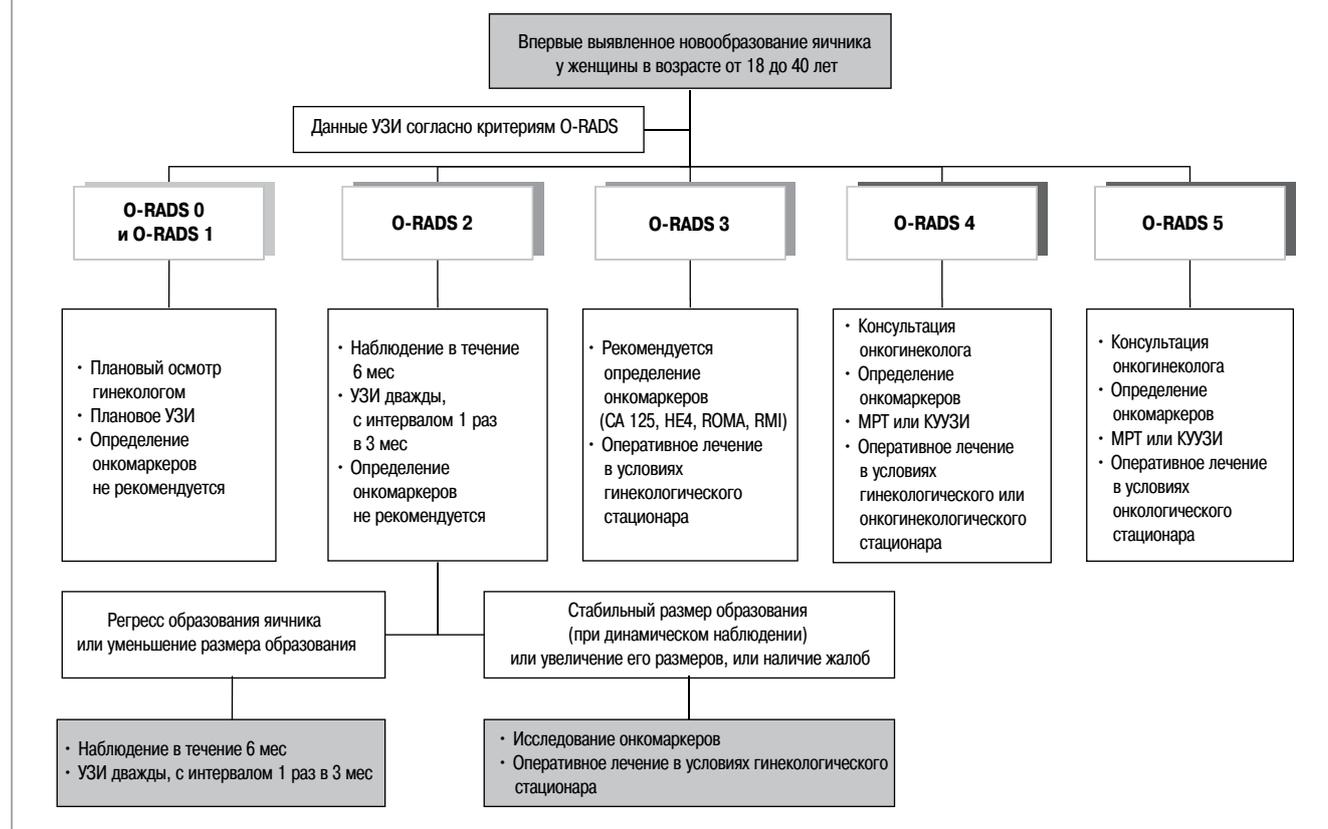
Очевидно, что исследование одного только онкомаркера СА 125 малоэффективно для диагностики злокачественных новообразований яичников (AUC 0,78), однако, по данным некоторых авторов, чувствительность определения уровня СА 125 зависит от стадии заболевания и гистологической структуры опухоли и варьирует от 50 до 95% [16]. При ранних стадиях рака яичников чувствительность метода составляет всего 50%, а у пациенток с более поздними стадиями заболевания (II–IV) она возрастает до 96% [16, 17]. В нашем исследовании показано, что сочетание опухолевых маркеров СА 125 и HE4 приводит к повышению чувствительности и специфичности диагностических тестов при выявлении злокачественного новообразования яичника, при этом уменьшается число ложноотрицательных

результатов (AUC 0,94; $p < 0,01$), что согласуется с данными V. Dochez и соавт. [18]. Однако в то же время, по данным M. Luycke и соавт., онкомаркер СА 125 превосходит по эффективности HE4 в диагностике злокачественных новообразований, а определение HE4 больше подходит для диагностики доброкачественных опухолей [19]. Анализ полученных нами данных позволил установить невысокую информативность определения онкомаркеров в дифференциальной диагностике доброкачественных новообразований яичников. Исследование уровня онкомаркеров обоснованно только при подозрении на злокачественный характер опухоли по данным УЗИ.

При сравнении индексов ROMA и RMI отмечены эквивалентные показатели чувствительности и специфичности, диагностической эффективности (AUC 0,84 и AUC 0,85 соответственно). Эти результаты согласуются с данными F. Moro и соавт. о том, что комбинирование УЗИ органов малого таза и определение опухолевых маркеров повышает чувствительность и специфичность диагностических алгоритмов [17]. Так, в частности, диагностическая эффективность RMI увеличивается за счет данных УЗИ ($p < 0,05$).

Применение в нашей работе стратификационной системы O-RADS продемонстрировало высокую эффективность в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных новообразований яичника, при использовании которой достигаются высокие показатели специфичности при сохранении показателей чувствительности. Классификация O-RADS, по данным многих авторов, имеет более высокую эффективность при анализе риска злокачественности новообразования яичника по сравнению с MPT [12, 20]. Однако необходимо учитывать тот факт, что она сформирована со средним популяционным риском в зависимости от возраста (без симптомов, в отсутствие BRCA-мутаций) [20]. Согласно данным разработчиков системы O-RADS, она должна использоваться для пациенток со «средним риском» злокачественности. В этой системе увеличение чувствительности, а не специфичности приводит к улучшению диагностики рака яичников, который имеет невысокую распространенность, но является смертельным заболеванием [12]. В нашем исследовании имелись трудности в интерпретации УЗ-изображений жировых и солидных компонентов новообразований. Именно поэтому мы сделали вывод о том, что при неоднозначной трактовке новообразований, относящихся к O-RADS 4–5, необходимо проведение экспертного УЗИ, а также применение дополнительных методов исследования, таких как КУУЗИ и MPT.

В данном исследовании и ранее опубликованной нами работе [21] показано, что использование КУУЗИ обеспечило дополнительную визуализацию строения опухоли (перегородки в опухоли, солидный компонент, неоднородное содержимое, кровотоки в опухоли) по сравнению с данными, полученными при ультразвукографии в режиме серой шкалы у 88% пациенток. КУУЗИ может применяться в качестве альтернативы другим, существенно более дорогостоящим

Рис. 2. Алгоритм предоперационной диагностики и наблюдения за женщинами с впервые выявленным новообразованием яичника.**Fig. 2. Algorithm of preoperative diagnosis and monitoring of women with newly diagnosed ovarian tumor.**

методам визуализации с контрастированием, таким как КТ или МРТ, в дифференциальной диагностике «сложных» опухолей яичников.

Согласно клиническим отечественным и международным рекомендациям, «идеальный» интервал и продолжительность наблюдения за впервые выявленными новообразованиями яичников не определены [22]. По утверждению разработчиков системы O-RADS, за пациентками с новообразованиями яичника, трактуемыми O-RADS 2, рекомендуется установить наблюдение на протяжении 8–12 мес. После этого рекомендовано повторное проведение УЗИ [12]. Наблюдение показано, когда структура новообразования яичника при УЗИ предполагает доброкачественное заболевание или же когда она не определена, но существуют причины избегать хирургического вмешательства [23, 24]. Наблюдение за пациенткой, не имеющей симптомов, может быть оправданно, когда зафиксирован нормальный уровень СА 125 и отсутствует подозрение на злокачественное новообразование яичника по результатам УЗИ. По данным ранее проведенного исследования, при наблюдении за опухолями яичника злокачественные новообразования и пограничные новообразования демонстрировали рост через 7 мес с момента начала наблюдения [24]. Некоторые эксперты рекомендуют ограничить наблюдение «стабильных» новообразований без солидного компонента до 1 года, а «стабильных» новообразований с солидным компонентом – до 2 лет [25].

В каждом случае обнаружения новообразования яичника нами рекомендуется выполнять УЗИ с оценкой изображения в системе O-RADS и, в зависимости от полученных данных, определять дальнейшую тактику ведения пациентки (рис. 2). В качестве дополнительных методов обследования необходимо учитывать уровень онкомаркеров, данных МРТ или КУУЗИ. При интраоперационном обнаружении опухоли с

признаками злокачественности также следует проконсультироваться с гинекологом-онкологом.

Заключение

На основании полученных данных предложен алгоритм предоперационной диагностики и наблюдения за женщинами с впервые выявленным новообразованием яичника. Пациенткам с O-RADS 2 показано наблюдение гинеколога в течение 6 мес с выполнением контрольного УЗИ 1 раз в 3 мес. При выявлении критериев O-RADS 3 в качестве предоперационной диагностики рекомендовано включить определение онкомаркеров и проведение оперативного лечения в условиях гинекологического стационара с последующим морфологическим исследованием полученного материала. Определение критериев O-RADS 4 и O-RADS 5 требует назначения дополнительных методов обследования, таких как исследование онкомаркеров (СА 125, HE4, ROMA, RMI), КУУЗИ и МРТ. КУУЗИ показало высокую диагностическую эффективность при наличии критериев O-RADS 4, что позволило предопределить необходимую тактику ведения пациенток со «сложными» опухолями. Консультация онколога-гинеколога должна быть назначена при стойко нерегрессирующем новообразовании яичника, при повышении уровня опухолевых маркеров и УЗ-картины, подозрительной на злокачественное новообразование яичника. При неясной характеристике новообразования необходимо рассмотреть возможность оперативного лечения в условиях онкологического стационара.

Таким образом, последовательное применение УЗИ с интерпретацией изображения согласно системе O-RADS и КУУЗИ может позволить усовершенствовать дифференциальную диагностику новообразований яичников у женщин репродуктивного возраста

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Одобрение этики и согласие на участие. Проведение исследования одобрено на заседании Комитета по этике научных исследований ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (протокол №12 от 11.12.2018). От всех пациенток, принявших участие в исследовании, было получено письменное информированное добровольное согласие.

Ethics approval and consent to participate. The study was approved by the Ethics Committee of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (№12, 11.12.2018) and written informed consent to participation was obtained from all patients.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Литература / References

- Ovarian Cancer Statistics. Toronto, ON: Canadian Cancer Society; 2019. Available at: www.cancer.ca/en/cancer-information/cancer-type/ovarian/statistics/?region=on. Accessed: 18.02.2022.
- Борисова ЕА. Комплексная дифференциальная диагностика опухолей придатков матки: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Иркутск; 2018. Режим доступа: <https://www.dissercat.com/content/kompleksnaya-differentsialnaya-diagnostika-opukholei-pridatkov-matki/read>. Ссылка активна на 18.02.2022 [Borisova EA. Kompleksnaia differentsialnaia diagnostika opukholei pridatkov matki: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Irkutsk; 2018. Available at: <https://www.dissercat.com/content/kompleksnaya-differentsialnaya-diagnostika-opukholei-pridatkov-matki/read>. Accessed: 18.02.2022 (in Russian)].
- Gupta KK, Gupta VK, Naumann RW. Ovarian cancer: screening and future directions. *Int J Gynecol Cancer*. 2019;29(1):195-200. DOI:10.1136/ijgc-2018-000016
- Приказ Министерства здравоохранения РФ от 20 октября 2020 г. N1130n «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 [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated October 20, 2020 number 1130n «On approval of the Procedure for providing medical care in the profile "obstetrics and gynecology"». Available at: <https://mz19.ru/bnsi/detail.php?id=10199>. Accessed: 18.02.2022 (in Russian)].
- Orr B, Edwards RP. Diagnosis and Treatment of Ovarian Cancer. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2018;32(6):943-64. DOI:10.1016/j.hoc.2018.07.010
- Министерство здравоохранения Российской Федерации. Письмо от 04.12.2018 г. №15-4/10/2-7838 «Диагностика и лечение доброкачественных новообразований яичников с позиции профилактики рака. Клинические рекомендации (протокол лечения)». Режим доступа: https://zdrav36.ru/files/1544538622_novoobrazovaniya-yaichnikov.pdf. Ссылка активна на 18.02.2022 [Ministry of Health of the Russian Federation. Letter dated 04.12.2018 No.15-4/10/2-7838 «Diagnosis and treatment of benign ovarian neoplasms from the perspective of cancer prevention. Clinical recommendations (treatment protocol)». Available at: https://zdrav36.ru/files/1544538622_novoobrazovaniya-yaichnikov.pdf. Accessed: 18.02.2022 (in Russian)].
- Goff BA, Matthews BJ, Larson EH, et al. Predictors of comprehensive surgical treatment in patients with ovarian cancer. *Cancer*. 2007;109(10):2031-42. DOI:10.1002/cncr.22604
- 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;130(3):e146-9. DOI:10.1097/AOG.0000000000002299
- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin*. 2016;66:7-30. DOI:10.3322/caac.21332
- Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2020 [Sostoianie onkologicheskoi pomoshchi naseleniiu Rossii v 2019 godu. Pod red. AD Kaprina, VV Starinskogo, GV Petrovoi. Moscow: P.A. Herzen Moscow State Medical Research Institute, 2020 (in Russian)].
- Хамзин И.З., Соломатина А.А., Тюменцева М.Ю., и др. Современные методы гемостаза и овариальный резерв при органосохраняющих операциях на яичниках. *Международный медицинский журнал*. 2017;3(14):39-43 [Khamzin IZ, Solomatina AA, Tyumentseva MU, et al. Modern methods of hemostasis and ovarian reserve during organ-preserving operations on the ovaries. *International Medical Journal*. 2017;3(14):39-43 (in Russian)].
- Andreotti RF, Timmerman D, Strachowski LM, et al. O-RADS US Risk Stratification and Management System: A Consensus Guideline from the ACR Ovarian-Adnexal Reporting and Data System Committee. *Radiology*. 2020;294(1):168-85. DOI:10.1148/radiol.2019191150
- Волченко Н.Н., Борисова О.В., Ермолаева А.Г., и др. Срочная интраоперационная морфологическая диагностика в онкологии. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2015;4(4):5-11 [Volchenko NN, Borisova OV, Ermolaeva AG, et al. Rapid intraoperative morphological diagnosis in oncology. *Oncology. P.A. Herzen Journal of Oncology/Onkologiya. Zhurnal imeni P.A. Gertsena*. 2015;4(4):5-11 (in Russian)]. DOI:10.17116/onkolog2015445-11
- Salvador S, Scott S, Glanc P, et al. Guideline No.403: Initial Investigation and Management of Adnexal Masses. *J Obstet Gynaecol Can*. 2020;42(8):1021-9.e3. DOI:10.1016/j.jogc.2019.08.044
- Ionescu CA, Matei A, Navolan D, et al. Correlation of ultrasound features and the Risk of Ovarian Malignancy Algorithm score for different histopathological subtypes of benign adnexal masses. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(31):e11762. DOI:10.1097/MD.00000000000011762
- Sevinc A, Adli M, Kalender ME, Camci C. Benign causes of increased serum CA-125 concentration. *Lancet Oncol*. 2007;8:1054-5. DOI:10.1016/S1470-2045(07)70357-1
- Moro F, Pasciuto T, Djokovic D, et al. Role of CA125/CEA ratio and ultrasound parameters in identifying metastases to the ovaries in patients with multilocular and multilocular-solid ovarian masses. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2019;53(1):116-23. DOI:10.1002/uog.19174
- Dochez V, Caillon H, Vaucel E, et al. Biomarkers and algorithms for diagnosis of ovarian cancer: CA125, HE4, RMI and ROMA, a review. *J Ovarian Res*. 2019;12(1):28. DOI:10.1186/s13048-019-0503-7
- Lycke M, Kristjansdottir B, Sundfeldt K. A multicenter clinical trial validating the performance of HE4, CA125, risk of ovarian malignancy algorithm and risk of malignancy index. *Gynecol Oncol*. 2018;151(1):159-65. DOI:10.1016/j.ygyno.2018.08.025

20. Солопова А.Е., Дудина А.Н. O-RADS и ADNEX MR scoring system: стандартизация оценки и современные подходы к стратификации рисков злокачественности образований яичников. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2019;13(4):345-53. [Solopova AE, Dudina AN. O-RADS and ADNEX MR scoring system: standardization of assessment and modern approaches to stratification of ovarian malignancy risks. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2019;13(4):345-53 (in Russian)]. DOI:10.17749/2313-7347.2019.13.4.345-353
21. Подзолкова Н.М., Осадчев В.Б., Бабков К.В., Сафонова Н.Е. Возможности применения стратификационной системы O-RADS и ультразвукового исследования с контрастным усилением в дифференциальной диагностике опухолей яичников. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2021;20(6):101-9 [Podzolkova NM, Osadchev VB, Babkov KV, Safonova NE. Vozmozhnosti primeneniia stratifikatsionnoi sistemy O-RADS i ul'trazvukovogo issledovaniia s kontrastnym usileniem v differentsial'noi diagnostike opukholei iaichnikov. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2021;20(6):101-9 (in Russian)]. DOI:10.20953/1726-1678-2021-6-101-109
22. 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;128(5):e210–26. DOI:10.1097/aog.0000000000001768
23. Alcazar JL, Diaz L, Florez P, et al. Intensive training program for ultrasound diagnosis of adnexal masses: protocol and preliminary results. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013;42:218-23. DOI:10.1002/uog.12440
24. Suh-Burgmann E, Hung YY, Kinney W. Outcomes from ultrasound follow-up of small complex adnexal masses in women over 50. *Am J Obstet Gynecol*. 2014;211:623.e1-7. DOI:10.1016/j.ajog.2014.07.044
25. Suh-Burgmann E, Kinney W. Potential harms outweigh benefits of indefinite monitoring of stable adnexal masses. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;213:816.e1-4. DOI:10.1016/j.ajog.2015.09.005

Статья поступила в редакцию / The article received: 30.10.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.03.2022