

DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-4-22-35

Цитирование: Саевец В. В., Шаманова А. Ю., Ульрих Е. А., Мухин А. А., Таратонов А. В., Самодуров С. И. Трудности клиничко-инструментальной и прижизненной патологоанатомической диагностики рака яичников. Злокачественные опухоли 2022 ; 12 (4) : 22–35.

ТРУДНОСТИ КЛИНИКО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНОЙ И ПРИЖИЗНЕННОЙ ПАТОЛОГОАНАТОМИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ РАКА ЯИЧНИКОВ

В.В. Саевец^{1,2}, А.Ю. Шаманова^{1,2}, Е.А. Ульрих^{3,4,5}, А.А. Мухин¹, А.В. Таратонов¹, С.И. Самодуров²

¹ ГАУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», Челябинск, Россия

² ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск, Россия

³ ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова», Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

⁴ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова», Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

⁵ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова», Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Резюме: Рак яичников (РЯ) занимает 8 место среди злокачественных опухолей у женщин и относится к новообразованиям не визуальных локализаций с отсутствующим скринингом и поздней диагностикой, когда манифестирует клиническая симптоматика, что отражается на низких показателях безрецидивной и общей выживаемости. С увеличением стадии процесса сокращается пятилетняя выживаемость пациенток. По прогнозам Всемирной Организации Здравоохранения, к 2040 году заболеваемость РЯ возрастет на 47% с показателем примерно 434000 новых выявленных случаев и с ежегодным увеличением смертности от РЯ на 59% (до 293000 случаев). В своевременной клиничко-инструментальной и прижизненной патологоанатомической диагностике РЯ имеется ряд сложностей. Жалобы пациенток при обращении указывают на диссеминированный характер процесса. Однако от момента обращения пациенток за медицинской помощью до гистологической верификации опухоли в большинстве случаев проходит длительный промежуток времени, что отражается на отсроченном начале специального лечения. Знание ограничений и сложностей диагностических методов и их минимизация в практической работе, а также комплексный междисциплинарный подход к их оценке имеет крайне актуальное значение. Цель: провести обзор трудностей клиничко-инструментальной и прижизненной патологоанатомической диагностики рака яичников на основе анализа отечественных и зарубежных публикаций.

Материалы и методы: Проведено изучение научных публикаций в базах данных PubMed, Cochrane library, eLibrary за последние 15 лет, посвященных методам диагностики РЯ. В данной работе приведен обзор ограничений и трудностей клиничко-инструментальной и прижизненной патологоанатомической диагностики РЯ на основе международных публикаций и собственного опыта работы онкологов-гинекологов и патологоанатомов Челябинского областного клинического центра онкологии и ядерной медицины.

Ключевые слова: рак яичников, серозная карцинома, метастазы, срочное интраоперационное патологоанатомическое исследование

АКТУАЛЬНОСТЬ

Рак яичников (РЯ) — злокачественное эпителиальное новообразование, труднодоступное для визуализации, с поздней клиничко-инструментальной и прижизненной патологоанатомической диагностикой преимущественно распространенных стадий заболевания. По частоте встречаемости у женщин РЯ занимает 8 место и 18 место среди всех онкологических заболеваний. По оценкам Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), в 2018 году было зарегистрировано более 295000 случаев РЯ, почти 185000 смертей от данного заболевания и более 750000 женщин с показателями 5-летняя выживаемости. Согласно долгосрочным про-

гнозам Международного Агентства по изучению рака ВОЗ, которое прогнозирует будущую заболеваемость различных злокачественных новообразований (ЗНО), к 2040 году на основе анализа динамики текущих показателей заболеваемость РЯ во всем мире вырастет на 47%, составив в общей сложности чуть более 434000, с ежегодным увеличением числа смертей почти на 59% (до 293000 случаев) [1].

К 2018 году Россия занимала 13 место среди всех стран мира с самыми высокими показателями заболеваемости РЯ (на 100000 населения стандартизированная по возрасту заболеваемость составляла 11,1 случай, [2]).

По данным О.В. Зайратьянца, вероятность заболевания РЯ для новорожденной девочки в России в среднем

составляет 1,0%, тогда как вероятность смерти от данного ЗНО — 0,6% [3]. Для 30-летней пациентки с РЯ риск смерти от данной патологии возрастает в 17 раз, чем от другой причины [3]. По данным ряда авторов, с увеличением возраста пациентки различия в показателях менее выражены [4].

Несмотря на то, что уровень первичного ответа на терапию у данного вида опухолей составляет от 70% до 80%, у большинства женщин РЯ рецидив заболевания возникает в течение последующих 12–24 месяцев с момента верификации ЗНО. Эта высокая частота рецидивов приводит к тому, что 5-летняя выживаемость составляет менее 10–20% для женщин с запущенной III–IV стадией заболевания [5]. Даже среди европейских стран с развитой экономикой (Дания, Ирландия, Великобритания) РЯ ранних стадий в среднем выявляется только в 21,5% [1].

На сегодняшний день в связи с высокой частотой запущенных случаев РЯ результаты, достигнутые в лечении ЗНО яичника, неутешительные.

Среди опухолей женской репродуктивной системы новообразования яичников вызывают наибольшие трудности в диагностике. Это сопряжено, в первую очередь, с неспецифическими проявлениями и сложностями получения гистологической верификации до начала лечения [6–8]. Инструментальные методы диагностики: ультразвуковое исследование (УЗИ), компьютерная и магнитно-резонансная томография (КТ, МРТ) имеют определенные ограничения, и окончательный диагноз может быть поставлен только после гистологической верификации опухоли. Для врачей диагностических специальностей имеется ряд сложностей оценки ЗНО яичников. На ранних стадиях РЯ не обладает яркими специфическими симптомами и как правило протекает бессимптомно. Диагностическая ценность уровня маркера СА125 при I–II стадии не более 20%. Клиническая симптоматика появляется при диссеминации опухолевых клеток по брюшине, росте первичной опухоли, появлении асцита и плеврита. Именно тогда можно диагностировать повышение маркера СА125. Последние десятилетия обсуждается поиск и применение комбинации маркеров сыворотки крови СА125 и эпидидимального белка HE4 в рамках возможного скрининга РЯ и дифференциальной диагностики РЯ с пограничными опухолями [9]. Так, при РЯ III стадий показатели СА125 и HE4 в сыворотке крови статистически значимо превышают одноименные показатели у пациенток с пограничными опухолями яичников [9]. Прижизненная патологоанатомическая диагностика опухолей яичника также имеет определенные ограничения метода (в том числе интраоперационного патологоанатомического исследования). Это связано, в первую очередь, с малым объемом исследования тканевого материала (например, после биопсии опухоли), гетерогенностью опухоли яичника (в различных участках опухоли гистологическая картина может быть представлена сочетанием с морфологией доброкачественного, пограничного и злокачественного характера) [10].

Самые частые гистологические варианты РЯ — серозная карцинома высокой степени злокачественности high-grade

(порядка 70% всех эпителиальных опухолей яичника) [11–13]. Данная опухоль характеризуется высоким риском имплантационного и лимфогенного распространения, реже гематогенного [11–13]. Так, РЯ даже малых размеров (от нескольких миллиметров и сантиметров) уже может иметь вторичные очаги распространения. Нередко верификация процесса происходит по метастазам без изначально известного первичного очага с применением исследования методом иммуногистохимии (ИГХ).

Прижизненная морфологическая верификация процесса является основной для постановки диагноза РЯ. Она предшествует специальным видам лечения данной онкопатологии. Согласно клиническим рекомендациям, в ряде случаев онкогинекологических заболеваний проводят верификацию с использованием срочного интраоперационного патологоанатомического исследования (СИПИ) [14]. Это связано, в первую очередь, с определенными ограничениями инструментальной диагностики, а также трудностями и рисками осложнений проведения биопсии на поликлиническом этапе [15]. По нашим данным [10], в работе многопрофильного онкологического учреждения при диагностике онкогинекологических заболеваний наиболее часто СИПИ применяется для диагностики опухолей яичников (82%; n = 310), реже — для оценки распространенности опухолевого процесса при раке тела матки, раке яичника, раке шейки матки (канцероматоз брюшины, врастание в прилежащие ткани и органы) (15%; n = 57), и значительно реже — для оценки абластичности краев резекции при раке шейки матки, раке тела матки (3%; n = 11). Правильный подход к лечению зависит от точности верификации и постановки диагноза. Для исключения более высокой стадии ЗНО или степени злокачественности (G, Grade) опухоли крайне значимым является корректное стадирование процесса. Это особенно актуально при диагностике РЯ I стадии. По данным некоторых исследований, после проведения хирургического вмешательства и патологоанатомического исследования у 18% случаев первично диагностированных новообразований яичника I стадия по FIGO меняется на II стадию или более высокую [16–17].

Цель: провести обзор трудностей клиничко-инструментальной и прижизненной патологоанатомической диагностики рака яичников на основе анализа отечественных и зарубежных публикаций.

Материалы и методы: Проведено изучение научных публикаций в базах данных PubMed, Cochrane library, eLibrary за последние 15 лет, посвященных методам диагностики РЯ.

ИССЛЕДОВАНИЕ "UKSTOCS" (UNITED KINGDOM COLLABORATIVE TRIAL OF OVARIAN CANCER SCREENING)

Возможности эффективного скрининга РЯ были проанализированы в ходе рандомизированного контролируемого исследования, проведенного с 17 апреля 2001 года

Дискуссионные вопросы в онкологии

по 29 сентября 2005 года в Великобритании [18]. Основной целью исследования "UKCTOCS" по скринингу РЯ и маточных труб (МТ) являлось обнаружение идеальной стратегии скрининга, ассоциированной со статистически значимыми низкими показателями смертности. В исследование были включены 1243282 женщины, к участию в исследовании были допущены 202638 (16,3% из 1243282). В группах исследования пациенткам проводился ежегодный мультимодальный скрининг (multimodal screening, MMS), ежегодный трансвагинальный УЗИ скрининг (ultrasound screening, USS), или скрининг не проводился.

Ежегодный мультимодальный скрининг (группа MMS) включал в себя измерение в сыворотке крови СА125 с трансвагинальным УЗИ в качестве теста второй линии [18]. На основе оценки риска женщины были распределены на группу нормы с рекомендацией ежегодного скрининга, группу промежуточного риска с проведением повторного теста СА125 через 3 месяца) и группу повышенного риска с повторным тестом СА125 и через 6 недель трансвагинального УЗИ в качестве теста второй линии.

В ходе ежегодного трансвагинального УЗИ скрининга (группа USS) авторами был выделены среди пациенток группы нормы для проведения ежегодного скрининга, группа с неудовлетворительными результатами (повторение исследования через 3 месяца) или ненормальными (патологическими) результатами (проведение исследования в течение 6 недель). В ходе данного исследования проведено 673345 ежегодных скрининговых приемов: 345570 в группе MMS и 327775 в группе USS с высокой комплаентностью пациенток в отношении скрининга (81% в группе MMS и 78% в группе USS). Полное наблюдение (до окончания исследования или смерти) проведено у 192478 женщин (96276 в группе без скрининга, 48022 в группе USS, 48 в группе MMS). Медиана наблюдения составила 16,3 года (15,1; 17,3) для всех групп. По результатам исследования, в течение первого года в группах скрининга диагностировано большее количество РЯ.

При долгосрочном наблюдении (через 16,3 года после рандомизации) изменения в распределении процентного соотношения по выявленным стадиям заболевания в группе MMS не были ассоциированы со снижением показателей смертности от РЯ и МТ. В целом 1805 (87,8%) из 2055 женщин (452 (0,9%) в группе MMS, 445 (0,9%) в группе USS, 905 (0,9%) в группе без скрининга) имели РЯ или (МТ). Таким образом, результаты исследования UKCTOCS показали, что оценку в сыворотке крови СА125 и результатов трансвагинального УЗИ нельзя рекомендовать для скрининга РЯ и МТ [18].

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ МАРКЕРЫ: СА125, HE4

Для диагностики РЯ исследованы более 200 онкомаркеров. СА125-наиболее хорошо изученный гликопротеин, уровень которого в сыворотке крови повышен при воспалении, травматическом (механическом), опухолевом воздей-

ствии на брюшину. Повышение концентрации СА125 также наблюдается в 80–92% случаев РЯ на поздних стадиях и 30–50% — на ранних стадиях, поэтому этот онкомаркер не может быть использован отдельно в качестве основного скринингового теста.

Эпидидимальный секреторный белок (human epididymal secretory protein 4, HE4) — относительно новый онкомаркер РЯ, широко внедренный в клиническую практику. Его уровень повышен в крови женщин с РЯ. Считается, что HE4 более специфичный маркер, чем СА125. Следует отметить, что онкомаркер HE4 способен выявлять только злокачественные образования яичника эпителиального происхождения и не выявляет герминогенные опухоли или опухоли стромы полового тяжа [19–21].

По данным А.Н. Васильева (2015), показатели комбинации маркеров СА125 и HE4 возможно рассматривать как предикторный фактор оценки эффективности лечения и выявления пациенток группы онкологического риска по пограничным опухолям яичников и РЯ [9].

ИНДЕКС РИСКА ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ (RMI)

Около 30 лет назад I. Jacobs с соавторами разработали индекс риска злокачественных новообразований (RMI), базирующийся на исследовании концентрации сывороточного СА125, оценке визуализации и статусе менопаузы [22]. У женщин в менопаузе анализ показателей СА125 обладает низкой диагностической точностью. Например, при эндометриозе и других доброкачественных состояниях СА125 часто имеет высокие показатели у пациенток в менопаузе по сравнению с женщинами в постменопаузе [23]. Таким образом, уровень СА125 целесообразнее оценивать только у женщин в постменопаузе [24].

АЛГОРИТМ РОМА ДЛЯ ОЦЕНКИ РИСКА ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ЯИЧНИКА

В 2008 году был предложен алгоритм оценки риска злокачественных новообразований яичника ROMA (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm). Данный способ позволяет определить высокую и низкую вероятность ЗНО яичника, основываясь на комбинации показателей уровня онкомаркеров (СА125 и HE4) сыворотки крови пациентки с учётом её менопаузального статуса [25].

Алгоритм ROMA позволяет выявить РЯ с чувствительностью 92,3% и специфичностью 76% в группе женщин в постменопаузе и с чувствительностью 100% и специфичностью 74,2% в группе женщин до наступления менопаузы [25].

В 2011 году М. Montagnana [26] с соавторами пришли к выводу, что ROMA имеет превосходную диагностическую эффективность при оценке риска РЯ у женщин

в пременопаузе [26]. Однако диагностическая эффективность ROMA по сравнению с CA125 и HE4 все еще остается дискуссионной, поскольку на отдельные исследования влияет ограниченный размер выборки и случайные колебания.

ИССЛЕДОВАНИЕ ГУАНЧЖОУСКОГО ЮЖНОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА

На базе больницы Наньфанг Южного медицинского университета (Гуанчжоу, Китай) было проведено ретроспективное исследование эффективности онкомаркеров CA125 и HE4, а также алгоритма ROMA и Копенгагенского индекса (CPH-I), в отношении дифференциальной диагностики злокачественных и доброкачественных новообразований яичников [27]. Недавно предложенный CPH-I упоминается в литературе последнее десятилетие и подразумевает вместо менопаузального статуса учитывать возраст пациентки.

В исследование вошло 719 женщин после хирургического лечения с гистологически верифицированным РЯ за период с сентября 2014 года по ноябрь 2016 года. Проведен анализ показателей CA125, HE4, ROMA и CPH-I. Диагностические результаты тестов CA125, HE4, ROMA и CPH-I сравнивались с результатами патологоанатомических исследований, которые служили «золотым стандартом» для дифференциальной диагностики новообразований яичников. По результатам данного исследования, для дифференциального диагноза РЯ ранних стадий от пограничных (ПО) и доброкачественных опухолей (ДНО) в общей популяции пациенток и у женщин в пременопаузе самой высокой чувствительностью — 70,2% — обладал метод исследования сывороточного маркера CA125 против теста на уровень HE4 (56,9%). Однако в дифференциальном диагнозе РЯ от ДНО CA125 показал самую низкую точность среди исследованных показателей CA125, HE4, ROMA и CPH-I.

Известно, что уровень CA125 увеличивается в ходе процессов раздражения брюшины, особенно при эндометриозе. Команда исследователей во главе с Y. Хи в 2016 году для выявления РЯ предложила оптимальные пороговые значения CA125 [28]. Для женщин в пременопаузе показатель CA125–60 Ед/мл, для женщин в постменопаузе — 35 Ед/мл. Американский колледж акушерства и гинекологии рекомендует пациентам с CA125 > 200 Ед/мл проконсультироваться у гинеколога по поводу ЗНО яичников. Хотя чувствительность CA125 казалась высокой из-за низкого порогового значения, использованного в этом исследовании, его положительная прогностическая ценность была низкой для скрининга РЯ, что согласуется со многими другими исследованиями [29].

СРАВНЕНИЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ РИСКА ЗНО ЯИЧНИКОВ У ПАЦИЕНТОВ С РЯ: МЕТА-АНАЛИЗ

Индийскими исследователями во главе с Arpita Suri в 2021 году по множеству баз данных был произведен анализ литературы с последующим метаанализом результатов [30]. Целью данного исследования была оценка эффективности ROMA, исследований с использованием высокочувствительных тестов, таких как хемилуминесцентный иммуноанализ (Chemiluminescence immunoassay, CLIA) и электрохемилуминесцентный иммуноанализ (electrochemiluminescence immunoassay, ECLIA). В исследовании методами CLIA или ECLIA оценивали показатели в сыворотке крови HE4 и CA125, рассчитан алгоритм ROMA. В качестве «золотого стандарта» диагностики использовали гистологическую верификацию ЗНО яичника [30].

Пациентки с ЗНО яичников были включены в группу «клинических случаев», а женщины с ДНО яичников были взяты в качестве группы контроля, которые составляли 2233/5682, 2315/5875 и 2281/5068, соответственно, для маркеров CA125, HE4 и алгоритма ROMA. Средний возраст пациенток и контрольной группы составлял 54 и 43 года соответственно. Результаты показали, что у женщин в постменопаузе для дифференциальной диагностики РЯ от ДНО алгоритм ROMA является лучшим из исследованных показателей (против CA125, HE4), тогда как для диагностики РЯ у женщин в пременопаузе возможно рассматривать HE4, что требует дальнейшего изучения [30].

СРОЧНЫЕ ИНТРАОПЕРАЦИОННЫЕ ПАТОЛОГОАНАТОМИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ (СИПИ)

Технология срочного патологоанатомического исследования преследует своей основной задачей выбор объема хирургического вмешательства у пациенток с новообразованием яичника неопределенного/неизвестного характера и потенциала злокачественности. Вне зависимости от клинического стадирования на первом этапе терапии прибегают к удалению опухоли яичника с последующим проведением (СИПИ).

Случаи, когда хирург относится к образованию как к потенциально злокачественному и выбирает более агрессивную хирургическую тактику без учета факторов риска, может привести к высокой вероятности летальности и осложнений [31]. Менее агрессивная тактика же приведет к субоптимальному определению стадии ЗНО, требующему либо второго хирургического вмешательства для рестадирования, либо эмпирической химиотерапии. Этот двухэтапный подход приводит к увеличению рисков для пациентки, а также к увеличению нагрузки на больничные ресурсы и на время работы операционного блока [17].

Согласно клиническим рекомендациям Министерства здравоохранения Российской Федерации (МЗ РФ), а также

Дискуссионные вопросы в онкологии

Ассоциации онкологов России (АОР) и стандартам диагностики Российского общества клинической онкологии (RUSSCO), диагноз РЯ устанавливается на основании гистологического исследования материала, полученного во время операции или при биопсии.

Актуальным является принятие решения о возможности органосохраняющей операций у молодых женщин с целью сохранения репродуктивной функции. В этом случае по небольшому количеству материала, например, взятому в ходе резекции яичника, необходимо верифицировать гистотип опухоли, ее потенциал злокачественности (ЗНО, ДНО или пограничный характер опухоли).

СИПИ — доступный и информативный метод быстрой по времени верификации опухоли. Однако перед проведением данного метода диагностики от хирурга-онколога требуется четко поставленная морфологу задача, а в зависимости от полученного гистологического заключения — правильно спланированный адекватный объем хирургического вмешательства в соответствии с клиническими рекомендациями и стандартами оказания медицинской помощи.

Основными задачами СИПИ является морфологическая верификация опухоли при невозможности дооперационной гистологической диагностики, уточнение степени распространенности опухолевого процесса путем изучения зон регионарного метастазирования, близкорасположенных органов, состояния органов высокого риска метастазирования, установление абластичности операционных краев резекции. От врача-патологоанатома необходимо получение быстрого и точного заключения с затратой не более 20 минут времени исследования на 1 тканевой образец [32]. При распространенных опухолевых процессах яичников, но технически резектабельных, определение степени злокачественности опухоли методом СИПИ целесообразно с целью интраоперационного планирования объема хирургического лечения. Данный метод

также помогает выбрать объем хирургического лечения в зависимости от гистогенеза опухоли (эпителиальный или неэпителиальный).

В 2021 году В.В. Саевец с соавторами на базе Челябинского областного клинического центра онкологии и ядерной медицины (ЧОКЦОияМ) провели исследование с целью анализа возможностей, ограничений и точности метода СИПИ в онкогинекологии [8]. Ретроспективно были проанализированы медицинские карты и патологоанатомические заключения 378 больных, проходивших лечение в условиях онкологического гинекологического отделения ЧОКЦОияМ за период с января 2016 по январь 2021 года [8]. СИПИ применялось при диагностике опухолей яичников в 82% случаев (N = 310).

Из 310 случаев СИПИ новообразований яичников 54 случая были рестадированы из визуально определенной I и II стадии в III третью, ввиду того, что интраоперационно опухоль, выходящая за пределы малого таза, макроскопически не была определена, и рестадирование было проведено после окончательного гистологического исследования с выявлением канцероматоза брюшины латеральных каналов или сальника. Без рестадирования РЯ I стадии верифицирован методом СИПИ в 56 случаях, II стадии — в 36 случаях, III b и III c — 47 случаев, IV — 10 случаев. Пограничная опухоль яичников гистологически выявлена в 72 случаях. Остальные 35 случаев пришлось на неэпителиальные опухоли яичников или доброкачественные опухоли. Проведение СИПИ нецелесообразно при нерезектабельных опухолевых процессах во время лапароскопии и лапаротомии, а также при уже верифицированных опухолях яичников. Проведение ИГХ на криостатных срезах в ходе СИПИ технически невозможно. Патологоанатомическое заключение СИПИ с дифференциальным диагнозом и рекомендацией проведения дальнейшего ИГХ-исследования, как правило, имеет место при первично — множественных ЗНО, например, при раке молочной

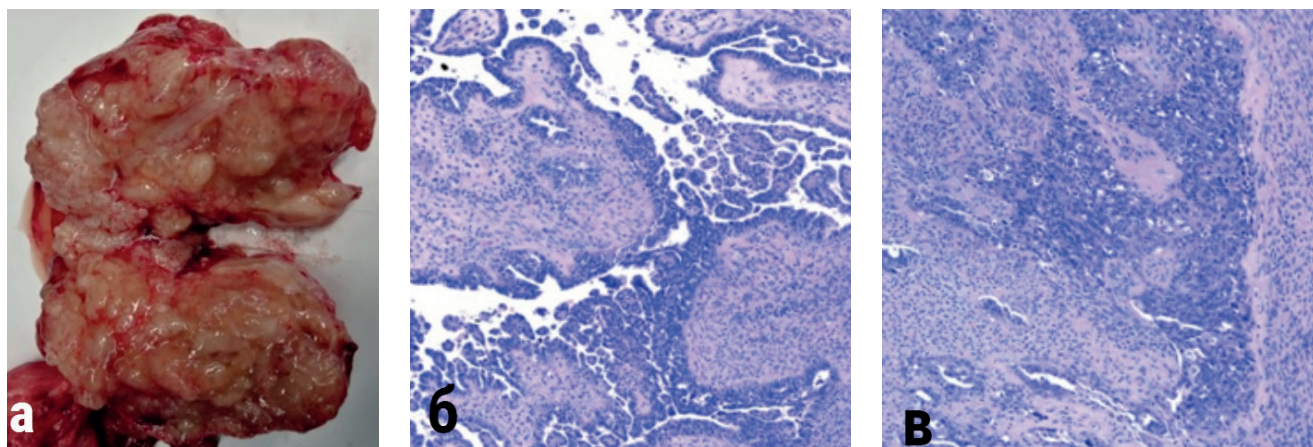


Рисунок 1. а — макроскопическая картина рака яичника на разрезе с гетерологичными участками опухоли, б — участки с гистологической картиной пограничной серозной опухоли, в — участки с гистологической картиной очагов серозной карциномы low-grade, а также очаги солидного роста с выраженным полиморфизмом опухоли с гистологической картиной очагов серозной карциномы high-grade. Окраска гематоксилин и эозин, увеличение $\times 10$.

железы. Также ИГХ рекомендуется при ранее не верифицированном новообразовании яичников, но по СИПИ имеющего морфологию диффузного типа роста.

При первичном же РЯ в 97% случаев ИГХ не требуется, и СИПИ является основным при гистологической верификации процесса.

Сложности СИПИ в первую очередь были связаны с гетерологичными участками в опухоли (рис. 1, а-в). Обнаружено, что нередко в РЯ сочетаются участки с гистологической картиной ДНО, ЗНО или пограничной опухоли. Это требует дополнительных затрат времени для СИПИ с исследованием большего количества тканевых образцов из разных участков образования. Часто РЯ сочетается с обширным некрозом ткани, что также может затруднять диагностику в ходе СИПИ в связи с отсутствием информативности в ходе анализа тканевых фрагментов. Это является крайне актуальным ввиду того, что очаги некроза с опухоли яичника или с брюшины могут быть ошибочно макроскопически расценены как опухолевая ткань и отправлены на СИПИ. При этом по истечении времени, затраченного на проведение СИПИ, результат его оказывается в 100% случаев неинформативным для дальнейшего интраоперационного принятия решения о тактике хирургического лечения и требующим повторного забора тканевого материала на СИПИ [8].

Расхождения между СИПИ и клинико-инструментальными данными были выявлены при диагностике новообразований яичников в 5,8% случаев ($n = 18$), причем все расхождения были связаны с первичной морфологической гиподиагностикой, когда при СИПИ верифицировались доброкачественные и пограничные опухоли яичников, а после планового исследования операционного материала яичников в большем объеме тканевых фрагментов верифицировался рак яичников [8]. При исследовании криостатных тканевых срезов методом световой микроскопии основные трудности заключаются в верификации высокозлокачественных опухолей яичников high-grade с преимущественно диффузным типом роста, при отсутствии характерных морфологических железистых, «розеткоподобных», папиллярных или иных структур. Это может вызвать затруднения и при дифференциальной диагностике эпителиальных/неэпителиальных ЗНО G3. Несмотря на возможные трудности, исследование тканевых фрагментов из различных участков опухоли повышает вероятность находки диагностически значимых структурных компонентов. По нашим данным достоверность интраоперационной морфологической верификации опухолевого процесса яичников составляла 94,2%, чувствительность — 96%, специфичность — 97%, что согласуется с результатами других авторов [33].

Интраоперационная («срочная») морфологическая диагностика является неотъемлемой частью рутинной практики хирургов-онкологов и патологоанатомов онкологических лечебных учреждений для оказания медицинской помощи в полном объеме на этапе хирургического лечения в соответствии со стандартами и утвержденными

клиническими рекомендациями. В онкогинекологии метод СИПИ играет ключевую роль при определении дальнейшей тактики хирургического лечения и влияет на объемы оперативных вмешательств. Возможности метода СИПИ имеют ограничения из-за малых объемов исследуемой ткани, худшего качества криостатных срезов по сравнению с таковыми при плановом приготовлении микропрепаратов, ограничении во времени СИПИ, а также особенностями морфологии новообразования. СИПИ в онкогинекологии наиболее затруднительно при диагностике опухолей яичников, что неизбежно может приводить к гиподиагностике. Несмотря на это, СИПИ показало высокую специфичность и высокую чувствительность. Полагаем, что в ходе проведения СИПИ является целесообразным исследование по одному тканевому фрагменту из визуально разнородных участков в опухоли, а также из зон предположительной инвазии опухоли в окружающие ткани (например, маточная труба). Для успешного решения поставленной цели и задач интраоперационного («срочного») исследования необходим комплексный междисциплинарный подход.

ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ВИЗУАЛИЗАЦИИ

С целью оценки распространенности ЗНО, в частности, при подозрении на его генерализацию с наличием отдаленных метастазов в практическую работу ЧОКЦОияМ внедрен метод позитронно-эмиссионной томографии-компьютерной томографии (ПЭТ-КТ) [34]. По данным ряда исследований, метод ПЭТ-КТ эффективен для обследования пациенток с поздними стадиями РЯ [35]. Авторами было показано, что для подтверждения канцероматоза брюшины более эффективным методом является КТ в сравнении с ПЭТ-КТ с использованием 18-фтордезоксиглюкозы (18-ФДГ) [35]. Последний метод диагностики более результативен для определения внебрюшинных метастатических очагов опухоли. Получение результатов данного обследования целесообразно учитывать при планировании схемы лечения [35]. По данным В. Gu (2020) [36–37], использование ПЭТ-КТ эффективно для неинвазивной диагностики распространенности опухолевого процесса и прогнозирования полной резекции в объеме R0 у пациентов с РЯ. Данный метод позволяет формировать группы пациентов, которым возможно проведение полной циторедукции.

По данным Stefania Rizzo (2019), КТ — метод выбора для предоперационной оценки распространенности опухолевого процесса, тогда как ПЭТ-КТ в настоящее время с данной целью не используется. У пациентов с РЯ и сопутствующими противопоказаниями к применению йодированного контрастного вещества применяется усовершенствованная магнитно-резонансная томография (МРТ) с топографической оценкой метастазов, а также прогнозированием резектабельности опухоли. Было показано, что МРТ превосходила КТ в оценке перитонеального канцероматоза с высокой точностью выявления пораженных лимфоузлов и отдаленных метастазов [38].

Дискуссионные вопросы в онкологии

Таблица 1. Исследования эффективности диагностической лапароскопии в отношении прогнозирования достижения полной циторедукции.

Автор	Год публикации	Тип исследования	Стадия по FIGO	Выборка (n)	Первичных циторедукций	Лапаротомии без достижения результата
Vergote et al.	1998	Ретроспективное	IIIc/IV	87	53	9%
Fagotti et al.	2005	Проспективное	IIIc/IV (18% I-II)	95	64	27%
Deffieux et al.	2006	Проспективное	IIIc/IV	778	592	7%
Brun et al.	2008	Ретроспективное	IIIc/IV	55	26	18%
Petrillo et al.	2015	Ретроспективное	IIIc/IV	234	234	19%
Rutten et al.	2017	Рандомизированное	> IIb	102	63	10%

Таким образом, в настоящее время представлено большое количество методов инструментальной диагностики, таких как УЗИ, КТ, МРТ, ПЭТ-КТ для оценки распространенности опухолевого процесса. Методы имеют как достоинства, так и ограничения. Так, ПЭТ-КТ более информативен, но сопровождается значимой лучевой нагрузкой для пациентки, финансово затратен, что ограничивает его применение в рутинной клинической практике. При локальных стадиях РЯ (по данным КТ) применение ПЭТ-КТ нецелесообразно.

Для оценки висцерального канцероматоза эффективность метода КТ ограничена, однако метод экономически приемлемый и может быть использован. МРТ метод в сравнении с КТ и ПЭТ — КТ не дает радиологическую нагрузку, однако обладает высокой стоимостью, длительным временем исследования и наличием ряда абсолютных противопоказаний к проведению. При оценке распространённости опухолевого процесса УЗИ метод обладает низкой чувствительностью и специфичностью и не может быть рекомендован для применения.

ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЕ ХИРУРГИЧЕСКОЕ СТАДИРОВАНИЕ РАННИХ СТАДИЙ РЯ

Внедрение лапароскопической хирургии в онкогинекологии для лечения рака яичников появилось в начале 1990-х годов. Преимущество метода — малоинвазивность. В современной онкогинекологии внедрена диагностическая лапароскопия, позволяющая оценить распространен-

ность опухолевого процесса при раке яичников. Данный метод позволяет хирургу верифицировать морфологический тип опухоли, оценить резектабельность процесса и возможность выполнения циторедуктивной операции. Выполнение полной циторедукции на первом этапе со всеми этапами стадирования при РЯ имеет очевидные преимущества для лечения данного заболевания, что было рекомендовано Международной федерацией акушерства и гинекологии (FIGO), в клинических рекомендациях МЗ РФ [40]. С целью определения преимуществ, экономической целесообразности и потенциальной пользы диагностической лапароскопии проведен ряд исследований (табл. 1).

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ НЕПОЛНОЙ ЦИТОРЕДУКЦИИ ПРИ РАСПРОСТРАНЕННОМ ЭПИТЕЛИАЛЬНОМ РАКЕ ЯИЧНИКОВ: ДОКАЗАТЕЛЬСТВО КОНЦЕПЦИИ

В публикации 2015 года, были отражены результаты ретроспективного исследования, проведенного в Италии [41]. Целью данного исследования была разработка лапароскопического индекса, способного определить возможность первичной циторедукции у пациенток с распространенным раком яичников. Были проанализированы истории болезни пациенток, проходивших лечение с июня 2007 года по июнь 2014 года в онкологическом гинекологи-

Таблица 2. Оценка лапароскопических параметров, включенных в модель прогностического индекса.

Лапароскопический параметр	Согласованность с результатами лапаротомии (%)	Точность (%)	Чувствительность (%)	Специфичность (%)
Канцероматоз большого сальника	219 (93,6%)	78,2%	76,0%	75,4%
Канцероматоз перитонеальный	227 (97,0%)	71,6%	65,7%	76,1%
Канцероматоз диафрагмы	218 (93,2%)	81,1%	81,8%	80,6%
Инфильтрация кишечника	206 (88,6%)	76,9%	47,9%	97,2%
Инфильтрация желудка	222 (94,8%)	62,3%	6,1%	98,5%
Метастатическое поражение печени	216 (92,3%)	60,7%	15,0%	94,8%

ческом отделении «Католического университета Святого Сердца Рима и Кампобассо». В исследование включено 272 пациентки с подтвержденным диссеминированным раком яичников, которым была проведена диагностическая лапароскопия с последующей конверсией и выполнением циторедуктивной операции. В оцениваемые лапароскопические параметры были включены: 1) массивное поражение брюшины и/или милиарный характер распространения париетального канцероматоза; 2) широко распространенный инфильтративный канцероматоз и/или сливные узлы на большей части поверхности диафрагмы; 3) распространение опухоли по сальнику до большой кривизны желудка; 4) возможная резекция толстой/тонкой кишки; 5) очевидное неопластическое поражение желудка и/или малого сальника, и/или селезенки; 6) поражения поверхности печени размером более 2 см.

Результаты лапароскопических исследований были сопоставлены с результатами послеоперационного гистологического заключения (табл. 2). Для оценки возможности полной циторедукции производился подсчет перитонеального индекса.

Как показано в табл. 2, все шесть лапароскопических параметров достигли специфичности $\geq 75\%$ с общей точностью $\geq 60\%$. Такие параметры, как канцероматоз большого сальника и перитонеальный канцероматоз, отражали самую низкую специфичность — 75,4% и 76,1%, соответственно, в прогнозировании полной циторедукции.

К показателям высокой специфичности относили инфильтрацию желудка, кишечника и поражение печени. Всем параметрам была присвоена оценка перитонеального индекса равная 2. Как следствие, при перитонеальном индексе ≤ 10 вероятность достижения полной циторедукции

велика. У пациентов с перитонеальным индексом более 10 вероятность выполнить циторедукцию сводилась к нулю. В выборке этого исследования группе женщин с PIV ≥ 10 оптимальная циторедукция была достигнута в 6 из 14 случаев (42,8%). В то же время попытка выполнения полной циторедукции у пациентов с перитонеальным индексом < 10 наблюдалась лишь у 33,2% больных. Таким образом, чем выше индекс перитонеального канцероматоза, тем меньше шансов на выполнение полной циторедуктивной операции.

КЛИНИЧЕСКАЯ ДОСТУПНОСТЬ ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ЛАПАРОСКОПИИ ПРИ РАСПРОСТРАНЕННОМ РАКЕ ЯИЧНИКОВ

В 2021 году были опубликованы результаты ретроспективного исследования, проводимого на базе гинекологического отделения университетской больницы Дзикей (Япония) [42]. Целью исследования была оценка безопасности и целесообразности диагностической лапароскопии у пациенток с распространенным раком яичника. В общую выборку вошли 50 пациенток с распространенным раком яичника (установленного по данным инструментальных методов исследований) проходивших лечение с января 2012 г. по август 2020 г. Пациенток разделили на две группы: 23 пациенткам была проведена диагностическая лапароскопия, 27-диагностическая лапаротомия. В последующем всем пациенткам на первом этапе была проведена неоадъювантная химиотерапия.

Сравнивались и оценивались исходы операций, периоперационные осложнения, кровопотеря, время до начала неоадъювантной химиотерапии и результаты послеоперационного лечения (табл. 3).

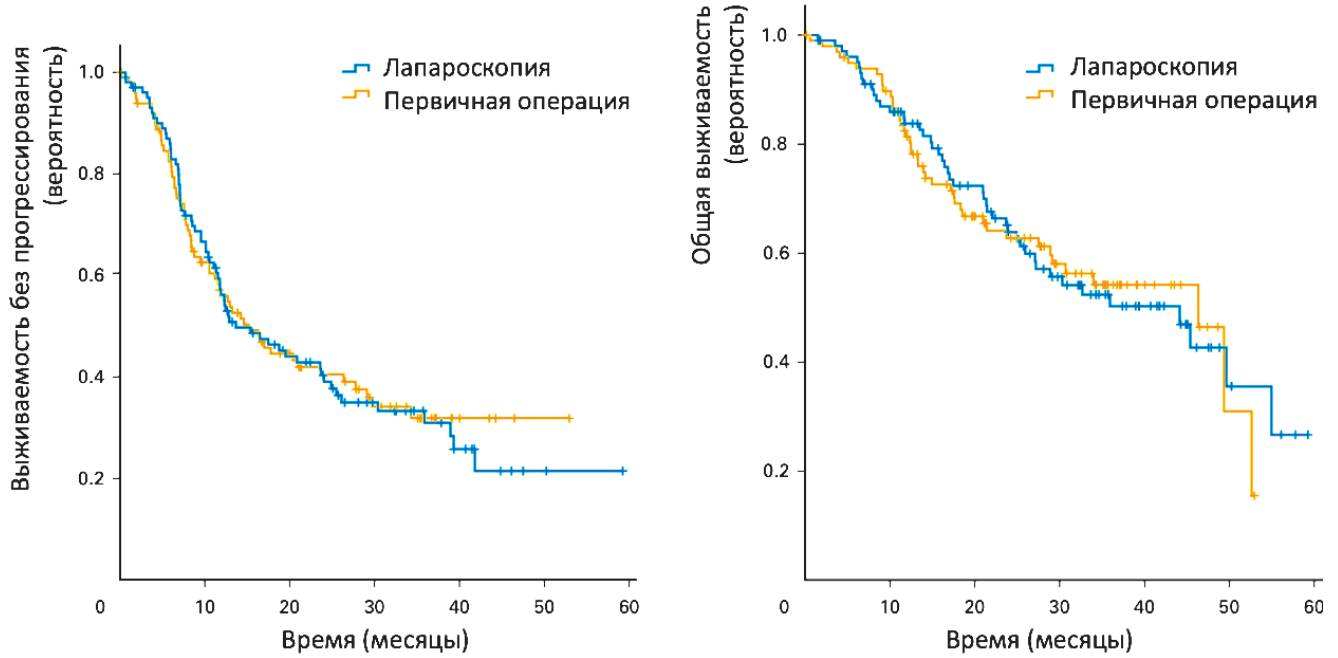
Таблица 3. Результаты оцениваемых показателей.

Оцениваемый параметр		Лапароскопия (n = 23)	Лапаротомия (n = 27)	p-Value
Продолжительность операции (минуты)		85	109	0,07
Операционная кровопотеря (мл)		5	320	< 0,001
Периоперационные осложнения		1 (4%)	1 (4%)	1
Локализация опухоли	Сальпингофорэктомия ± сальник или брюшина	8 (35%)	6 (59%)	
	Сальпингэктомия ± сальник или брюшина	8 (35%)	2 (7,5%)	
	Сальник ± брюшина	6 (26%)	4 (15%)	
	Брюшина	1 (4%)	3 (11%)	
	Другие локализации	0 (0%)	2 (7,5%)	
Показатели крови (после операции)	Альбумин (г/дл)	2,9	2,1	< 0,05
	Лейкоциты (/μЛ)	8,6	10,0	< 0,05
	СРБ (мг/дл)	1,6	7,7	< 0,05
Дней от биопсии до НАХТ*		12	16	< 0,05
Время интервальной циторедукции (минуты)		380	403	0,78
Кровопотеря при интервальной циторедукции (мл)		795	780	0,82

* НАХТ — неоадъювантная химиотерапия

Дискуссионные вопросы в онкологии

Характеристика общей выборки



Подгрупповой анализ
 Пациентки с IIIc и IV стадиями

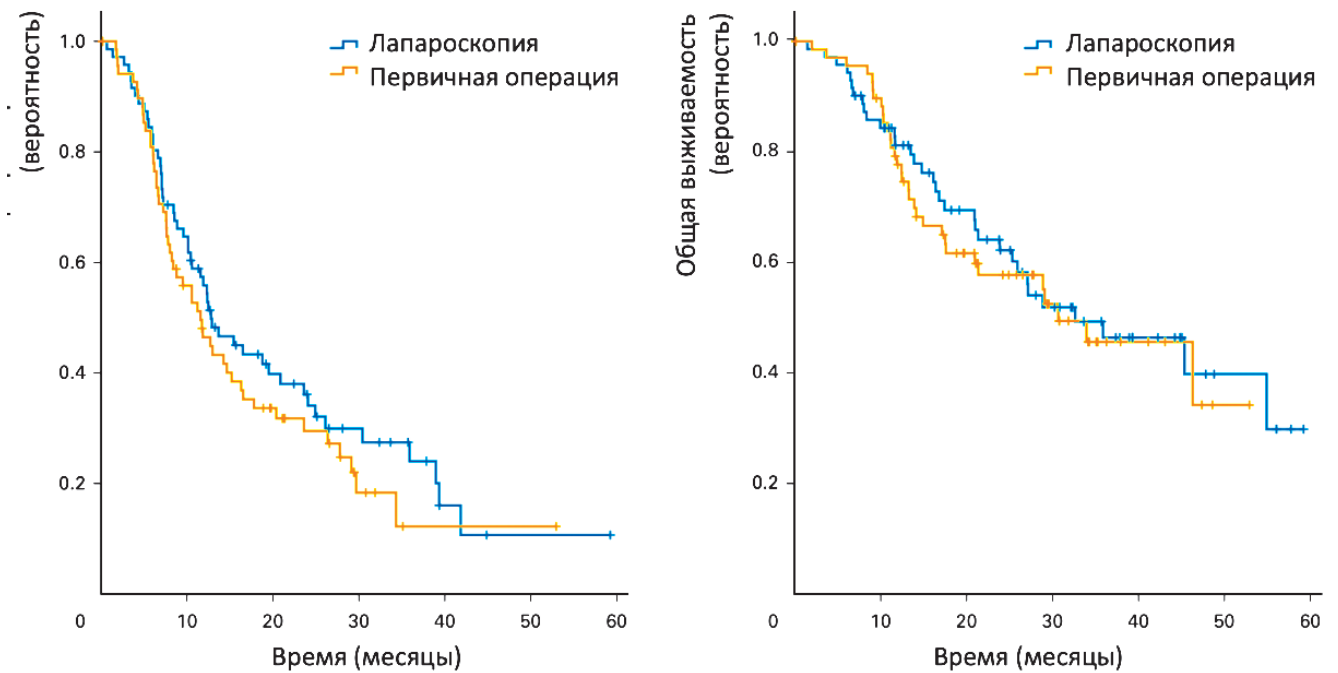


Рисунок 2 а, б. Показатели ВБП и ОВ в группах исследования.

Кровотеря была значительно ниже в группе лапароскопии против лапаротомии — 5 мл против 320 мл соответственно ($p < 0,05$). Период до начала неоадьювантной химиотерапии был значительно короче в группе лапароскопии — 12 дней против 16 дней ($p < 0,05$). Общая выживаемость между двумя группами существенно не различалась: 25,4 мес. против 24,7 мес. ($p = 0,53$).

По результатам исследования был сделан вывод о том, что диагностическая лапароскопия более безопасна для гистологической верификации диагноза.

ЛАПАРОСКОПИЯ ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РЕЗУЛЬТАТА ПЕРВИЧНОЙ ЦИТОРЕДУКТИВНОЙ ХИРУРГИИ У ПАЦИЕНТОВ С РАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ ЯИЧНИКОВ: РАНДОМИЗИРОВАННОЕ КОНТРОЛИРУЕМОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Проведено рандомизированное исследование на базе 8 онкогинекологических центров в Нидерландах [43]. В общую выборку вошла 201 пациентка с подозрением на РЯ. Всем было проведено рутинное обследование, после чего случайным образом были сформированы 2 группы исследования: 1 группа ($n = 99$) пациенток — первичная циторедуктивная операция, 2 группа ($n = 102$) — диагностическая лапароскопия.

В зависимости от результатов интраоперационной ревизии (полученных при лапароскопии и лапаротомии) и оценки резектабельности опухолевого процесса, дальнейшей тактикой могли быть: первичная циторедукция — 93 (93,9%), в первой группе 63 (61,8%) во второй группе; НАПХТ с последующей интервальной циторедукцией — 5 (5,1%), в первой группе 35 (34,3%) во второй группе; отказ от хирургической тактики — 1 (1,0%), в первой группе 4 (3,9%) во второй группе.

После операций по первичной циторедукции проводилась оценка остаточной опухоли. В первой группе 56 (56,5%) пациенток имели остаточную опухоль (> 0 см), по сравнению с 27 (26,5%) во второй группе ($p = 0,001$). Лапаротомия считалась неоптимальной при остаточной опухоли от 1 см и более. Так, в первой группе она была неоптимальной у 39 (39,4%), во второй у 10 (9,8%) пациенток ($p = 0,001$). При анализе подгрупп пациентов с подтвержденным раком яичников IIIС или IV стадии, в первой группе 32 (46,4%) из 69 подверглись неоптимальной лапаротомии, по сравнению с 6 (8,5%) из 71 пациентки из второй группы (табл. 4).

На момент последнего наблюдения (8 апреля 2016 г.) 46 (45,1%) пациенток умерли в группе лапароскопии и 42 (42,4%) пациентки в группе первичной хирургии, что указывает на сопоставимую выживаемость в обеих группах (рис. 2 а, б).

По результатам исследования был сделан вывод — диагностическая лапароскопия в значительной степени снижает число неоптимальных первичных циторедукций. Кроме того, использование лапароскопии в качестве диа-

гностического метода позволило значительно сократить количество эксплоративных лапаротомий и неоптимальных операций.

По результатам вышеописанных исследований, можно сделать вывод, что для выполнения первичной полной циторедукции на первом этапе, кроме данных инструментальных методов диагностики (КТ и МРТ), безопасным и информативным методом является проведение диагностической лапароскопии. Данная методика позволяет диагностировать мелкий канцероматоз (< 1 см), который невозможно визуализировать по данным инструментальных методов обследования. Во время лапароскопии у хирурга есть возможность оценить распространенность и резектабельность опухолевого процесса с определением ключевого выбора метода лечения на первом этапе. При нерезектабельности процесса малоинвазивная хирургия позволяет ограничиться биопсией с гистологической верификацией опухоли с целью максимально быстрого начала специального лечения. Таким образом, диагностическая лапароскопия должна быть рассмотрена в качестве одного из ключевых методов диагностики при выборе тактики лечения в комплексе с методами визуальной диагностики (КТ и МРТ).

ВЫВОДЫ

Диагностика РЯ — трудная междисциплинарная задача для онкологов и патологоанатомов. Подходы к ключевым диагностическим аспектам крайне актуальны ввиду высокой заболеваемости, смертности, отсутствия скрининговых методов и запущенности данного заболевания. Разработка четких алгоритмов по диагностическим поискам на основе понимания сложностей и «серых зон» — крайне актуальная задача. Онколог должен четко понимать все трудности диагностических этапов с целью своевременного выявления ЗНО яичников.

Таблица 4. Оцениваемые параметры.

Параметр	Первичная хирургия	Диагностическая лапароскопия
Всего пациенток	99	102
Остаточная опухоль > 1 см*	39 (39,4%)	10 (9,8%)
Остаточная опухоль > 0 см	56 (56,5%)	27 (26,5%)
Число лапаротомий	0	1 (1,0%)
	1	70 (70,7%)
	2	28 (28,3%)
Среди пациенток со стадией IIIС и IV		
Всего пациенток	69	71
Остаточная опухоль > 1 см*	32 (46,4%)	6 (8,5%)
Остаточная опухоль > 0 см	47 (68,1%)	20 (28,2%)
Число лапаротомий	0	1 (1,4%)
	1	46 (66,7%)
	2	22 (31,9%)

* Неоптимальная лапаротомия

Дискуссионные вопросы в онкологии

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Валерия В. Саевец, к. м. н., врач-онколог, заведующая отделением ГАУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», доцент кафедры онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск, Россия

Анна Ю. Шаманова, к. м. н., врач-патологоанатом ГАУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», доцент кафедры патологической анатомии и судебной медицины им. проф. В.Л. Коваленко ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск, Россия, e-mail: anna-sha@bk.ru

Елена А. Ульрих, д. м. н., профессор, главный научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова», Минздрава России, ведущий научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова», профессор кафедры онкологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова», Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: elenaulrikh@mail.ru

Арсентий А. Мухин, врач-онколог, ГАУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», Челябинск, Россия, e-mail: pobokon@mail.ru

Алексей В. Таратонов, врач-онколог, ГАУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», Челябинск, Россия, e-mail: lex7402@yandex.ru

Стефан И. Самодуров, ординатор кафедры онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии, ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск, Россия, e-mail: mrstefan656@gmail.com

DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-4-22-35

For citation: Saevets V. V., Shamanova A. Yu., Ulrikh E. A., Mukhin A. A., Taratonov A. V., Samodurov S. I. Challenges in clinical, imaging, and intraoperative frozen-section diagnosis of ovarian cancer. *Malignant Tumors*. 2022 ; 12 (4) : 22–35 (In Russ.).

CHALLENGES IN CLINICAL, IMAGING, AND INTRAOPERATIVE FROZEN-SECTION DIAGNOSIS OF OVARIAN CANCER

V. V. Saevets^{1,2}, A. Yu. Shamanova^{1,2}, E. A. Ulrikh^{3,4,5}, A. A. Mukhin¹, A. V. Taratonov¹, S. I. Samodurov²

¹ Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russia

² South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

³ Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

⁴ N. N. Petrov Research Institute of Oncology, Saint Petersburg, Russia

⁵ North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

Abstract: Ovarian cancer (OC) ranks 8th among cancers in women. It is a non-visualizable, non-screenable cancer with late onset of symptoms and diagnosis, which translates into low recurrence-free and overall survival rates. The 5-year survival decreases as the OC stage increases. The World Health Organization has predicted a 47% increase in the OC incidence by 2040 to approximately 434,000 newly diagnosed cases and an annual 59% increase in OC mortality (up to 293,000 cases). There are several difficulties in the current clinical, imaging, and intraoperative frozen-section diagnosis of OC. Patients seek medical attention when the disease has reached the advanced stage. However, specific treatment often starts late due to a long time between the first patient-physician contact and the histological verification of the diagnosis. It is vital to know the limitations and complexities of diagnostic tools, overcome them in routine practice, and use an interdisciplinary approach to the evaluation of their findings. Goal: to review the difficulties in making clinical, imaging, and intraoperative frozen-section diagnosis of OC based on Russian and worldwide literature data. Materials and methods: articles focused on the diagnostic modalities for OC that had been published in the PubMed, Cochrane Library, and eLIBRARY databases over the past 15 years were reviewed. The review outlines the limitations and difficulties in making clinical, imaging, and intraoperative frozen-section diagnosis of OC based on data from international publications and experience of gynecological oncologists and pathologists of the Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine.

Keywords: ovarian cancer, serous carcinoma, metastases, rapid intraoperative frozen-section examination.

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Valeria V. Saevets, MD, PhD, oncologist, Head of Department, Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine, Associate Professor of the Department of Oncology, Radiation Therapy, and Radiographic Imaging, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

Anna Yu. Shamanova, MD, PhD, pathologist, Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine, Associate Professor of the Professor V.L. Kovalenko Department of Pathology and Forensic Medicine, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia, e-mail: anna-sha@bk.ru

Elena A. Ulrikh, MD, PhD, DSc, Professor, Chief Researcher, Almazov National Medical Research Centre, Leading Researcher N.N. Petrov Research Institute of Oncology, Professor, Department of Oncology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia, e-mail: elenaulrikh@mail.ru

Arsenty A. Mukhin, oncologist, Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russia, e-mail: pobokon@mail.ru

Aleksey V. Taratonov, oncologist, Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russia, e-mail: lex7402@yandex.ru

Stefan I. Samodurov, resident, Department of Oncology, Radiation Therapy, and Radiographic Imaging, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia, e-mail: mrstefan656@gmail.com

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ferlay J, Laversanne M, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, et al. Global Cancer Observatory 2020 : Cancer Tomorrow. Lyon, France : International Agency for Research on Cancer. Available from: <https://gco.iarc.fr/tomorrow>, accessed [05.06.2022].
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global Cancer Statistics 2018 : GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*, in press. The online GLOBOCAN 2018 database is accessible at <http://gco.iarc.fr/>, as part of IARC's Global Cancer Observatory.
3. Зайратьянец ОВ, Ковальский ГБ, Рыбакова МГ, Поляноко НИ, Юрин АГ. Медико-демографические показатели России — XX век и начало XXI века. *Главврач*. 2008 ; 3 : 57–79. EDN KAZSXN.
4. Dutta S, Wang FQ, Fleischer AC, Fishman DA. New frontiers for ovarian cancer risk evaluation : proteomics and contrast-enhanced ultrasound // *Am. J. Roentgenol*. 2010 ; 194 : 349–354.
5. Weber S, McCann CK, Boruta DM, Schorge JO, Growdon WB. Laparoscopic surgical staging of early ovarian cancer. *Rev Obstet Gynecol*. 2011 ; 4 (3–4) : 117–22. PMID : 22229064 ; PMID : PMC3250973.
6. Coffey D, Kaplan AL, Ramzy I. Intraoperative consultation in gynecologic pathology. *Arch Pathol Lab Med*. 2005 Dec ; 129 (12) : 1544–57. doi: 10.5858/2005-129-1544-ICIGP. PMID : 16329727.
7. Acs G. Intraoperative consultation in gynecologic pathology. *Semin Diagn Pathol*. 2002 Nov ; 19 (4) : 237–54. PMID : 12469791.
8. Boriboonhirunsarn D, Sermboon A. Accuracy of frozen section in the diagnosis of malignant ovarian tumor. *J Obstet Gynaecol Res*. 2004 Oct ; 30 (5) : 394–9. doi: 10.1111/j.1447-0756.2004.00218.x. PMID : 15327455.
9. Васильев АН, Красильников СЭ, Войницкий ВЕ, Герасимов АВ, Кулиджанян АП, Бабаянц ЕВ, и др. Онкомаркеры СА 125, НЕ 4 как предикторные факторы прогноза у больных с пограничными опухолями яичников. *Сибирский онкологический журнал*. 2015 ; 4 : 39–44.
10. Саевец ВВ, Шаманова АЮ, Семенов ЮА, Чижовская АВ. Диагностические возможности и ограничения метода срочных интраоперационных патологоанатомических исследований в онкогинекологии. *Уральский медицинский журнал*. 2021 ; 20 (2) : 5–11. Doi: 10.52420/2071-5943-2021-20-2-5-11.
11. Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. 4th edition. 262 p. IARC : Lyon. 2014.
12. Cree IA, White VA, Indave BI, Lokuhetty D. Revising the WHO classification : female genital tract tumours. *Histopathology*. 2020 ; 76 (1) : 151–156. doi: 10.1111/his.13977. PMID : 31846528..
13. Höhn AK, Brambs CE, Hiller GGR, May D, Schmoedel E, Horn LC. 2020 WHO Classification of Female Genital Tumors. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2021 Oct ; 81 (10) : 1145–1153. doi: 10.1055/a-1545-4279. Epub 2021 Oct 6. PMID : 34629493 ; PMID : PMC8494521.

Дискуссионные вопросы в онкологии

14. Тюляндина АС, Коломиец ЛА, Морхов КЮ, и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака яичников, первичного рака брюшины и рака маточных труб. Злокачественные Опухоли. 2021 ; 11 (3s2) : 158–171.
15. Никогосян СО, Кузнецов ВВ. Современная диагностика рака яичников. Российский онкологический журнал. 2013 ; 5 : 52–55.
16. Maggioni A, Benedetti P, Dell'Anna T, Landoni F, Lissoni A, Pellegrino A. Randomized study of systematic lymphadenectomy in patients with epithelial ovarian cancer macroscopically confined to the pelvis. *Br J Cancer* 2006 ; 95 : 699–704.
17. Cross P, Naik R, Patel A, Nayar A, Hemming J, Williamson S, et al. Intra-operative frozen section analysis for suspected early-stage ovarian cancer : 11 years of Gates head Cancer Centre experience. *BJOG*. 2012 ; 119 : 194–201.
18. Menon U, Gentry-Maharaj A, Hallett R, Ryan A, Burnell M, Sharma A, 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. doi: 10.1016/S1470-2045(09)70026-9.
19. Skates SJ, Pauler DK, Jacobs IJ. Screening Based on the Risk of Cancer Calculation From Bayesian Hierarchical Change-point and Mixture Models of Longitudinal Markers. *Journal of the American Statistical Association*. 2001 ; 96, 429–439. doi: 10.1198/016214501753168145.
20. Drapkin R, von Horsten HH, Lin Y, Mok SC, Crum CP, Welch WR, et al. Human epididymis protein 4 (HE4) is a secreted glycoprotein that is overexpressed by serous and endometrioid ovarian carcinomas. *Cancer Res*. 2005 ; 65 : 2162–9. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-04-3924.
21. Hellström I, Raycraft J, Hayden-Ledbetter M, Ledbetter JA, Schummer M, McIntosh M, et al. The HE4 (WFDC2) protein is a biomarker for ovarian carcinoma. *Cancer Res* 2003 ; 63 : 3695–700. PMID : 12839961.
22. Jacobs I, Oram D, Fairbanks J, Turner J, Frost C, Grudzinskas JG. 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 : 922–9. DOI: 10.1111/j.1471-0528.1990.tb02448.x.
23. Strigini FA, Gadducci A, Del Bravo B, Ferdeghini M, Genazzani AR. Differential diagnosis of adnexal masses with transvaginal sonography, color flow imaging, and serum CA 125 assay in pre- and postmenopausal women. *Gynecol Oncol*. 1996 ; 61 : 68–72. doi: 10.1006/gyno.1996.0098.
24. van den Akker PA, Aalders AL, Snijders MP, Kluivers KB, Samlal RA, Vollebbergh JH, et al. Evaluation of the Risk of Malignancy Index in daily clinical management of adnexal masses. *Gynecol Oncol*. 2010 ; 116 : 384–8. doi: 10.1016/j.ygyno.2009.11.014.
25. Moore RG, McMeekin DS, Brown AK, DiSilvestro P, Miller MC, Allard WJ, et al. A novel multiple marker bioassay utilizing HE4 and CA125 for the prediction of ovarian cancer in patients with a pelvic mass. *Gynecol Oncol*. 2009 ; 112 (1) : 40–6. doi: 10.1016/j.ygyno.2008.08.031.
26. Montagnana M, Danese E, Ruzzenente O, Bresciani V, Nuzzo T, Gelati M, 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. doi: 10.1515/CCLM.2011.075.
27. Shipeng G, Yongning C, Yadi Z, Chanyuan LI, Qifan J. Comparison of serum cancer antigen 125, human epididymis protein 4, ROMA, and CPH-I for diagnosis of ovarian cancer in Chinese patients with ovarian mass. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*. 2019 ; 39 (12) : 1393–1401. doi: 10.12122/j.issn.1673-4254.2019.12.02.
28. Xu Y, Zhong R, He J, Ding R, Lin H, Deng Y, et al. Modification of cut-off values for HE4, CA125 and the ROMA algorithm for early-stage epithelial ovarian cancer detection : Results from 1021 cases in South China. *Clin Biochem*. 2016 Jan ; 49 (1–2) : 32–40. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2015.07.029.
29. Sturgeon CM, Duffy MJ, Stenman UH, Lilja H, Brünner N, Chan DW, et al. National Academy of Clinical Biochemistry. National Academy of Clinical Biochemistry laboratory medicine practice guidelines for use of tumor markers in testicular, prostate, colorectal, breast, and ovarian cancers. *Clin Chem*. 2008 ; 54 (12) : e11–79. doi: 10.1373/clinchem.2008.105601.
30. Suri A, Perumal V, Ammalli P, Suryan V, Bansal SK. Diagnostic measures comparison for ovarian malignancy risk in Epithelial ovarian cancer patients: a meta-analysis. *Sci Rep*. 2021 ; 11 (1) : 17308. doi: 10.1038/s41598-021-96552-9.
31. Кузнецов НА, Комаров РН, Вычужанин ВД. Индивидуальный периоперационный количественный прогноз исходов операции у больных с доброкачественными и злокачественными заболеваниями органов грудной и брюшной полостей. Злокачественные опухоли. 2021 ; 11 (3S1) : 87.
32. Приказ Министерства Здравоохранения РФ «О правилах проведения патолого-анатомических исследований» от 24.03.2016 № 179н [Электронный ресурс] .– Режим доступа : <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=334099> (дата обращения : 18.04.2021).
33. Волченко НН, Борисова ОВ, Мельникова ВЮ, Ермолаева АГ, Глухова ЮК, Славнова ЕН. Срочная морфологическая диагностика в онкологии. *Онкология. Журнал им. П. А. Герцена*. 2020 ; 9 (№ 1) : 5–14.

34. Саевец ВВ, Важенин АВ, Чернова ЛФ, Таратонов АВ, Мухин АА, Ульрих ЕА. Современные подходы к лечению распространенных форм рака яичников с применением ГИИХ под контролем ПЭТ-КТ. Собственный опыт. Злокачественные опухоли. 2019 ;9 (3) : 48–56.
35. Lopez-Lopez V, Cascales-Campos PA, Gil J, Frutos L, Andrade RJ, Fuster-Quiñonero M, Feliciangeli E, Gil E, Parrilla P. Use of (18) F-FDG PET/ CT in the preoperative evaluation of patients diagnosed with peritoneal carcinomatosis of ovarian origin, candidates to cytoreduction and hipec. A pending issue. Eur J Radiol. 2016 ; 85 (10) : 1824–1828. doi: 10.1016/j.ejrad. 2016.08.006.
36. Gu B, Xia L, Ge H, Liu S. Preoperative PET/ CT score can predict complete resection in advanced epithelial ovarian cancer: a prospective study. Quant Imaging Med Surg. 2020 ; 10 (3) : 743–753. doi: 10.21037/qims. 2020.02.19.
37. Sponholtz SE, Mogensen O, Hildebrandt MG, Jensen PT. Clinical impact of pre-treatment FDG-PET/ CT staging of primary ovarian, fallopian tube, and peritoneal cancers in women. Acta Obstet Gynecol Scand. 2020 ; 99 (2) : 186–195. doi: 10.1111/aogs. 13726.
38. Rizzo S, Del Grande M, Manganaro L, Papadia A, Del Grande F. Imaging before cytoreductive surgery in advanced ovarian cancer patients. Int J Gynecol Cancer. 2020 ; 30 (1) : 133–138. doi: 10.1136/ijgc-2019-000819.
39. Weber S, McCann CK, Boruta DM, Schorge JO, Growdon WB. Laparoscopic surgical staging of early ovarian cancer. Rev Obstet Gynecol. 2011 ; 4 (3–4) : 117–22. PMID : 22229064 ; PMCID : PMC3250973.
40. Benedet JL, Bender H, Jones H 3rd, Ngan HY, Pecorelli S. FIGO staging classifications and clinical practice guidelines in the management of gynecologic cancers. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Int J Gynaecol Obstet. 2000 ; 70 (2) : 209–62. PMID : 11041682.
41. Petrillo, Marco, et al. “Definition of a dynamic laparoscopic model for the prediction of incomplete cytoreduction in advanced epithelial ovarian cancer: proof of a concept.” Gynecologic oncology 139.1 (2015) : 5–9. PMID : 26196319 DOI: 10.1016/j.ygyno. 2015.07.095.
42. Odajima, Suguru, et al. “Clinical availability of tumour biopsy using diagnostic laparoscopy for advanced ovarian cancer.” in vivo 35.6 (2021) : 3325–3331. PMCID : PMC8627755 DOI: 10.21873/invivo. 12629.
42. Rutten MJ, van Meurs HS, van de Vrie R, Gaarenstroom KN, Naaktgeboren CA, van Gorp T, et al. Laparoscopy to Predict the Result of Primary Cytoreductive Surgery in Patients With Advanced Ovarian Cancer: A Randomized Controlled Trial. J Clin Oncol. 2017 ; 35 (6) : 613–621. doi: 10.1200/JCO. 2016.69.2962.