



Совершенствование дифференциально-диагностических методов при новообразованиях яичников

А. В. Ульянова¹, Ю. Н. Пономарёва¹, Л. А. Ашрафян²

¹ ГБУЗ «Московский клинический научный центр имени А. С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы»

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова» Минздрава России

Цель исследования: изучение диагностической значимости индекса риска злокачественности (Relative Malignancy Index, RMI) при дифференциальной диагностике истинных опухолей яичников, опухолевидных образований и процессов.

Дизайн: проспективное когортное исследование.

Материалы и методы. Проведено комплексное клинико-лабораторное обследование 259 женщин, из которых 69 (26,6 ± 2,7%) — здоровые, 126 (48,7 ± 3,1%) — пациентки с доброкачественными новообразованиями яичников, 64 (24,7 ± 2,7%) — больные овариальным раком. Возраст обследованных в среднем составил 56,1 ± 19,1 года.

У всех участниц был рассчитан RMI. Значения < 25 соответствовали низкому риску малигнизации, 25–200 — промежуточному риску и > 200 — высокому риску.

Результаты. В группе здоровых женщин более 97,1% имели RMI менее 25, при доброкачественных опухолях, опухолевидных образованиях и процессах превалировали значения 25–200, составив 73,8%, в то же время у больных раком в 83,9% наблюдений RMI превышал 200.

Заключение. RMI может эффективно применяться на первичном этапе дифференциальной диагностики в качестве базового критерия формирования групп риска по развитию овариального рака у пациенток с объемными образованиями яичников. Он позволяет оптимизировать медико-организационные аспекты ведения этой категории больных.

Ключевые слова: опухоли яичника, дифференциальная диагностика, индекс риска злокачественности.

Для цитирования: Ульянова А. В., Пономарёва Ю. Н., Ашрафян Л. А. Совершенствование дифференциально-диагностических методов при новообразованиях яичников // Доктор.Ру. 2018. № 6 (150). С. 40–43.



Improving Differential Diagnosis Techniques for Ovarian Neoplasms

A. V. Ulyanova¹, Yu. N. Ponomaryova¹, L. A. Ashrafyan²

¹ A. S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow City Department of Health

² Academician V. I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow

Study Objective: To assess the diagnostic value of the relative malignancy index (RMI) for differential diagnosis of true ovarian neoplasms compared with tumor-like lesions and processes.

Study Design: This was a prospective cohort study.

Materials and Methods: Comprehensive clinical and laboratory examination was performed on 259 participants, including 69 (26.6 ± 2.7%) healthy women, 126 (48.7 ± 3.1%) patients with benign ovarian masses, and 64 (24.7 ± 2.7%) patients with ovarian cancer. The mean age of the patients was 56.1 ± 19.1.

RMI was calculated for all patients. RMI values were interpreted using the following risk rating scale: < 25 = low risk for malignant changes, 25–200 = intermediate risk, and > 200 = high risk.

Study Results: More than 97.1% of the healthy women had RMI below 25; most of the women (>73.8%) with benign tumors or tumor-like lesions or processes had RMI between 25 and 200; while 83.9% of the patients with ovarian cancer had RMI above 200.

Conclusion: RMI can be used effectively in primary differential diagnosis, as a basic criterion for classifying patients with ovarian space-occupying lesions into risk groups for ovarian cancer. The index helps to improve medical and organizational management of this patient population.

Keywords: ovarian cancer, differential diagnosis, relative malignancy index.

For reference: Ulyanova A. V., Ponomaryova Yu. N., Ashrafyan L. A. Improving Differential Diagnosis Techniques for Ovarian Neoplasms. Doctor.Ru. 2018; 6(150): 40–43.

Новообразования яичников — одна из актуальных проблем гинекологии, они являются наиболее частым показанием к хирургическому вмешательству на органах малого таза у женщин. Выявляемость опухолей яичников составляет 7,8% у женщин репродуктивного возраста и 2,5–18,0% в постменопаузе. При этом у 87,0% молодых женщин

диагностированные опухоли имеют доброкачественную структуру, у 45,0% пациенток постменопаузального возраста верифицируется рак яичника [1–4].

Совершенствование неинвазивных методов диагностики опухолей яичников, основанных на сочетании клинических данных, онкомаркеров и визуализационных методик

Ашрафян Лев Андреевич — академик РАН, д. м. н., профессор, заместитель директора ФГБУ «НМИЦ АГП им. В. И. Кулакова» Минздрава России; директор Института онкогинекологии и маммологии. 117997, г. Москва, ул. Академика Опариной, д. 4. E-mail: l_ashrafyan@oparina4.ru

Пономарёва Юлия Николаевна — д. м. н., руководитель отделения гинекологии ГБУЗ «МКНЦ им. А. С. Логинова ДЗМ». 111123, г. Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86. E-mail: juliyarop@mail.ru

Ульянова Анастасия Владимировна — врач отделения гинекологии ГБУЗ «МКНЦ им. А. С. Логинова ДЗМ». 111123, г. Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86. E-mail: 270679anastasiya@rambler.ru

и обладающих высокой информативностью, представляет огромный научный и практический интерес [5, 6]. В настоящее время в качестве предоперационных дифференциально-диагностических тестов при новообразованиях яичников используют математический алгоритм оценки риска рака яичников (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm), учитывающий показатели онкомаркеров СА-125 и HE4, а также расчет индекса риска злокачественности (Relative Malignancy Index, RMI), объединяющего возраст женщины, ультразвуковые характеристики опухоли и уровень СА-125, которые в совокупности могут применяться в качестве дифференциально-диагностического критерия объемных образований яичников [7–10].

Модифицированная оценка RMI в настоящее время считается наиболее информативной в дифференциально-диагностическом поиске у пациенток с новообразованиями яичников по сравнению с другими критериями злокачественных овариальных опухолей [11].

Цель исследования: изучение диагностической значимости RMI при дифференциальной диагностике истинных опухолей яичников, опухолевидных образований и процессов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено комплексное клинично-лабораторное обследование 259 женщин, из которых 69 (26,6 ± 2,7%) — здоровые, 126 (48,7 ± 3,1%) — пациентки с доброкачественными новообразованиями яичников, 64 (24,7 ± 2,7%) — больные овариальным раком. Исследование выполнено в 2007–2017 гг. на базе ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России и ГБУЗ «Московский клинический научный центр имени А. С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы». Возраст обследованных варьировал от 22 до 79 лет и в среднем составил 56,1 ± 19,1 года, при этом соотношение обследованных репродуктивного и постменопаузального возраста — 40% и 60% соответственно.

Проведенное исследование основывалось на анализе расчета показателя RMI по следующей формуле [8]:

$$RMI = M \times U \times CA-125,$$

где M — показатель, зависящий от менструального статуса женщины (M = 1 — репродуктивный возраст, M = 4 — постменопауза, которая определяется как отсутствие менструаций в течение одного года у пациенток старше 50 лет, а также перенесших гистерэктомию); U — показатель, соответствующий результатам УЗИ: по одному баллу начисляется при оценке ультразвуковых данных (размеров опухоли, многокамерности, солидных включений, локализации, наличия метастазов), соответственно U = 1 при выявлении какого-либо из эхографических критериев, U = 4, если выявлены 2 или более дифференциально-диагностических признаков; и наконец, СА-125 — абсолютные значения концентрации маркера СА-125 в сыворотке крови больной (табл. 1).

Значения RMI < 25 соответствовали низкому риску малигнизации, 25–200 — промежуточному риску и > 200 — высокому риску.

Данные представлены в виде M ± m, где M — среднее арифметическое, m — ошибка среднего. Для оценки статистической значимости различий использовали критерий Стьюдента (t), критический уровень значимости принимался ≤ 0,05. В представленных таблицах приведены коэффициенты только статистически значимых различий.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное исследование выявило, что среди пациенток с новообразованиями яичников было 64 (33,7 ± 3,4%) женщины репродуктивного возраста, из них у 48 (75,0 ± 5,4%) диагностировали доброкачественные опухоли и опухолевидные образования яичников, у 2 (3,1 ± 2,2%) — пограничные опухоли, у 14 (21,9 ± 5,2%) — овариальный рак (табл. 2). В периоде постменопаузы находились 126 (66,3 ± 3,4%) пациенток, 78 (61,9 ± 4,3%) из них имели доброкачественные опухоли и 48 (38,1 ± 4,3%) — злокачественные заболевания яичников.

Средний возраст женщин с доброкачественными новообразованиями составил 46,7 ± 10,1 года, с карциномами яичников — 60,2 ± 14,3 года (p > 0,05). Обследованные в постменопаузе имели более высокую частоту как доброкачественных опухолей, так и рака яичников (p < 0,001). Наиболее высокая заболеваемость яичниковыми новообразованиями отмечалась в группе женщин в возрасте 51–60 лет.

При гистологическом исследовании в группе женщин репродуктивного возраста обнаружили эпителиальные (серозная и муцинозная цистаденома), герминогенные (зрелая кистозная тератома), соединительнотканые опухоли (фиброма, опухоль стромы полового тяжа, или текома). У каждой третьей пациентки репродуктивного возраста выявлялись эндометриодные кисты яичников, около 15% составили фолликулярные и параовариальные кисты.

Пограничные опухоли были представлены серозной цистаденомой.

Среди злокачественных опухолей также преобладал эпителиальный рак — серозная, папиллярная, муцинозная цистаденокарциномы.

У пациенток в постменопаузе около 40% доброкачественных новообразований яичников составили истинные эпителиальные опухоли — серозная и муцинозная цистаденома, реже обнаруживались соединительнотканые опухоли и опухоли стромы полового тяжа. Чуть более трети доброкачественных опухолей яичников были представлены опухолевидными образованиями (простыми серозными и параовариальными кистами) и процессами (стромальным гипер-

Таблица 1

Расчет индекса риска злокачественности

Показатели	Баллы
<i>M — постменопауза</i>	
Нет	1
Да	4
<i>U — ультразвуковые критерии</i>	
Локализация (одно-/двусторонняя)	Наличие одного критерия — 1
Размер опухоли	Наличие двух и более критериев — 4
Контур	
Толщина капсулы	
Папиллярные разрастания	
Многокамерность	
Толщина перегородок	Наличие двух и более критериев — 4
Свободная жидкость в брюшной полости	
Метастазы	
СА-125 — концентрация в сыворотке крови	Абсолютные значения, ЕД/мл

Таблица 2

Распределение гистологических вариантов опухолей у больных в зависимости от менструального статуса, n (%)

Гистологический тип новообразования яичников	Женщины репродуктивного возраста (n = 64)	Женщины в постменопаузе (n = 126)
Доброкачественные (всего)	48 (75,00 ± 5,4)*	78 (61,90 ± 4,3)
Серозная цистаденома	6 (12,50 ± 4,8)*	24 (30,70 ± 5,2)
Муцинозная цистаденома	3 (6,25 ± 3,6)	8 (10,30 ± 3,4)
Зрелая кистозная тератома	7 (14,58 ± 5,3)	0
Фиброма	5 (10,41 ± 4,4)	6 (7,70 ± 3,0)
Текома	1 (2,09 ± 2,1)	3 (3,90 ± 2,2)
Опухоль Бреннера	0	2 (2,60 ± 1,8)
Эндометриоидная киста	15 (31,25 ± 6,7)*	5 (6,40 ± 2,8)
Фолликулярная киста	6 (12,50 ± 4,8)	0
Параовариальная киста	3 (6,25 ± 3,5)	5 (6,40 ± 2,8)
Простая серозная киста	2 (4,17 ± 1,8)*	18 (23,00 ± 4,8)
Стромальный гипертекоз	0	5 (6,40 ± 2,8)
Фиброматоз	0	2 (2,60 ± 1,8)
Пограничные (серозная цистаденома)	2 (3,10 ± 2,2)	0
Злокачественные (всего)	14 (21,90 ± 5,2)*	48 (38,10 ± 4,3)
Серозная цистаденокарцинома	5 (35,70 ± 11,6)	20 (41,67 ± 7,1)
Папиллярная цистаденокарцинома	4 (28,50 ± 10,8)	16 (33,33 ± 7,0)
Муцинозная цистаденокарцинома	3 (21,40 ± 9,8)	5 (10,41 ± 4,6)
Смешанная карцинома	1 (7,20 ± 6,1)	3 (6,25 ± 3,6)
Светлоклеточная карцинома	1 (7,20 ± 6,1)	2 (4,17 ± 3,0)
Эндометриоидная карцинома	0	2 (4,17 ± 3,0)

* Отличия от больных в постменопаузе статистически значимы (p < 0,05).

текозом, фиброматозом). Более 80% злокачественных новообразований яичников составили эпителиальные опухоли (серозная, папиллярная, муцинозная аденокарциномы).

Среди пациенток, у которых был диагностирован рак яичников, наиболее часто выявлялась III стадия заболевания (Classification of ovarian cancer International Federation of Gynecology and Obstetrics, 2014) — у 40 (64,5 ± 6,1%) женщин. В 10 (16,1 ± 4,5%) наблюдениях обнаруживалась IV стадия; в 8 (12,9 ± 4,5%) — II стадия, в 4 (6,3 ± 3,0%) опухоль соответствовала I стадии злокачественного процесса.

До настоящего времени одним из наиболее сложных аспектов использования УЗИ в гинекологии остается определение дифференциально-диагностических критериев образований яичников [6, 12]. В проведенном исследовании

эхографические признаки систематизировались с позиций их соотношения с другими клиническими, лабораторными и инструментальными данными. Значимые различия ультразвуковых критериев выявлялись между пациентками с доброкачественными и злокачественными новообразованиями яичников — в 40 (62,5 ± 6,1%) наблюдениях у пациенток с двумя и более эхо-признаками придаткового образования впоследствии верифицировался рак против 23 (18,2 ± 6,1%) в группе доброкачественных новообразований (p = 0,002). У 103 (81,8 ± 3,5%) обследованных при выявлении не более одного признака диагностировались доброкачественные новообразования яичников (истинные кисты и опухолевидные образования и процессы) (p > 0,001).

В клинической практике широко используется определение уровня маркера СА-125. До настоящего времени прогностическая значимость повышения концентрации СА-125 для формирования группы риска овариального рака изучается. Известно, что СА-125 не является строго специфичным маркером только для рака яичников, его уровень может быть повышен при эндометриозе, миоме матки, заболеваниях ЖКТ, опухолях молочной железы и бронхов. В репродуктивном возрасте содержание СА-125 может варьироваться в зависимости от фазы менструального цикла [5, 9, 10]. Тем не менее многочисленными многоцентровыми исследованиями установлено, что вероятность наличия злокачественной опухоли яичников с максимальной точностью можно определить при аддитивном изучении уровня СА-125 и использовании визуализационных методов (УЗИ, МРТ, КТ) [6].

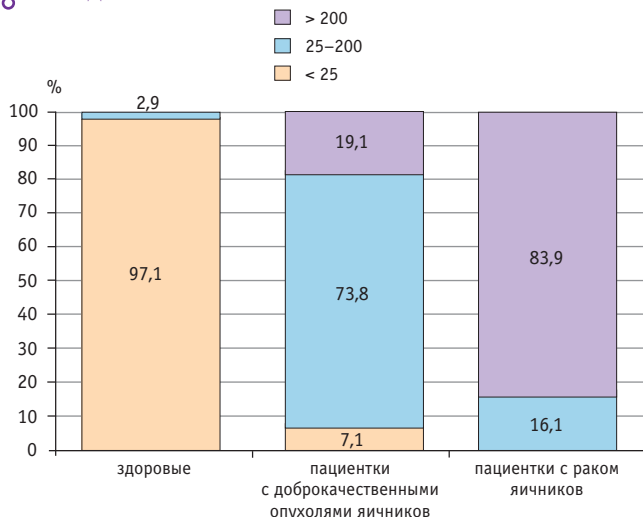
Средний уровень СА-125 в сыворотке крови здоровых женщин и больных доброкачественными новообразованиями яичников не различался, хотя и имел тенденцию к повышению при опухолях (12,8 ЕД/мл против 24,2 ЕД/мл соответственно) и значительно превышал референсные значения у больных раком — 167,2 ЕД/мл. Необходимо отметить, что только в 6 (50%) наблюдениях у больных с I–II стадией рака отмечалось увеличение концентрации этого онкомаркера, тогда как при III–IV стадиях опухолевого процесса оно имело место у 43 (86,0%) пациенток (p < 0,001). При концентрации 50 ЕД/мл злокачественные опухоли яичников диагностировались у 78% больных, что демонстрирует достаточно высокую значимость этого маркера в качестве предиктора злокачественного процесса.

Анализ рассчитанного RMI, проведенный с учетом всех изученных параметров, показал его высокую эффективность для идентификации доброкачественных новообразований и рака яичников (рис.).

В группе здоровых женщин более 90% имели значения RMI менее 25, при доброкачественных опухолях, опухолевидных образованиях и процессах превалировали значения 25–200, составив более 70%, в то же время у большинства больных раком значения RMI были более 200. Показательной является дифференциально-диагностическая значимость RMI у пациенток с опухолевидными образованиями и процессами — у всех пациенток на этапе обследования RMI не превышал 25, тогда как при истинных доброкачественных опухолях яичников он в большинстве случаев соответствовал значениям более 25 и не выходил за пределы 200, что позволяет эффективно дифференцировать необходимость хирургического вмешательства и тактику мониторинга.

Уровни RMI более 200 отмечались у пациенток с доброкачественными новообразованиями яичников, которые морфологически соответствовали эндометриоидным кистам в сочетании с распространенным эндометриозом брюшины

Рис. Показатели Relative Malignancy Index в группах обследованных



малого таза, а также муцинозным цистаденомам. У всех пациенток с пограничными опухолями RMI превышал 200. При злокачественных новообразованиях яичников у 8 (12,9 ±

4,3%) женщин с эпителиальными опухолями и у 2 (3,2 ± 2,2%) со светлоклеточной карциномой RMI не превышал 200.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наиболее эффективным с точки зрения дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных объемных образований яичников можно считать комплексный подход, который объединяет разнообразные по своей специфичности и чувствительности биомаркеры и специально разработанные статистические алгоритмы. Проведенное исследование свидетельствует о высокой информативности применения индекса риска злокачественности (Relative Malignancy Index, RMI) на первичном этапе дифференциальной диагностики в качестве базового критерия формирования групп риска по развитию овариального рака у пациенток с объемными образованиями яичников.

Эффективный дифференцированный подход в зависимости от уровня RMI как кумулятивного показателя результатов использования нескольких методик обследования позволяет оптимизировать медико-организационные аспекты ведения больных с новообразованиями яичников, корректировать тактику их ведения, повысить качество оказания специализированной медицинской помощи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Нейштадт Э. Л., Ожиганова И. Н. Опухоли яичника. М.: Фолиант; 2014. 351 с. [Neishtadt E. L., Ozhiganova I. N. *Opukholi yaichnika*. М.: Foliant; 2014. 351 s. (in Russian)]
2. Кулаков В. И., Прилепская В. Н., ред. Практическая гинекология. Клинические лекции. М.: МЕДпресс; 2006. 736 с. [Kulakov V. I., Prilepskaya V. N., red. *Prakticheskaya ginekologiya. Klinicheskie lektsii*. М.: MEDpres; 2006. 736 s. (in Russian)]
3. Katz V. L., Lentz G. M., Lobo R. A. Benign gynecologic lesions: vulva, vagina, cervix, uterus, oviduct, ovary. In: *Comprehensive gynecology*. Philadelphia: Mosby; 2007: 419–71.
4. Kuivasaari-Pirinen P., Anttila M. Ovarian cysts. *Duodecim*. 2011; 127(17): 1857–63.
5. Полев Д., Баранова А. Диагностические биомаркеры в онкогинекологии: критический взгляд. *Онкогинекология*. 2012; 4: 4–12. [Polev D., Baranova A. *Diagnosticheskie biomarkery v onkoginekologii: kriticheskii vzglyad*. *Onkoginekologiya*. 2012; 4: 4–12. (in Russian)]
6. Dodge J. E., Covens A. L., Lacchetti C., Elit L. M., Le T., Devries-Aboud M. et al. Preoperative identification of a suspicious adnexal mass: a systematic review and meta-analysis. *Gynecol. Oncol.* 2012; 126(1): 157–66. DOI: 10.1016/j.ygyno.2012.03.048
7. Anton C., Carvalho F. M., Oliveira E. I., Maciel G. A. R., Baracat E. C., Carvalho J. P. A comparison of CA 125, HE 4, risk ovarian malignancy (ROMA) and risk malignance index (RMI) for the classification of ovarian masses. *Clinics (Sao Paulo)*. 2012; 67(5): 437–41. DOI: 10.6061/clinics/2012(05)06
8. Jacobs I., Oram D., Fairbanks J., Turner J., Frost C., Grudzinskas J. G. A risk of malignancy index incorporating CA 125, ultrasound and menopausal status for the accurate preoperative diagnosis of ovarian cancer. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1990; 97(10): 922–9.
9. Karlsen M. A., Sandhu N., Høgdall C., Christensen I. J., Nedergaard L., Lundvall L. et al. Evaluation of HE4, CA125, risk of ovarian malignancy algorithm (ROMA) and risk of malignancy index (RMI) as diagnostic tools of epithelial ovarian cancer in patients with a pelvic mass. *Gynecol. Oncology*. 2012; 127(2): 379–83. DOI: 10.1016/j.ygyno.2012.07.106
10. Tingulstad S., Hagen B., Skjeldestad F. E., Onsrud M., Kiserud T., Halvorsen T. et al. Evaluation of a risk of malignancy index based on serum CA125, ultrasound findings and menopausal status in the preoperative diagnosis of pelvic masses. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1996; 103(8): 826–31.
11. NCI. National Institute for Health and Clinical Excellence: Ovarian cancer: recognition and initial management. *Clinical guideline*. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg122/resources/ovarian-cancer-recognition-and-initial-management-35109446543557> (дата обращения — 27.04.2018).
12. Савельева Г. М., Сухих Г. Т., Серов В. Н., Радзинский В. Е., Манухин И. Б., ред. Гинекология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 1048 с. [Savel'eva G. M., Sukhikh G. T., Serov V. N., Radzinskii V. E., Manukhin I. B., red. *Ginekologiya. Natsional'noe rukovodstvo*. М.: GEOTAR-Media; 2017. 1048 s. (in Russian)]